

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg, Berlin
Direktor: Prof. Dr. Emil-Sebastian Bücherl

Splenektomie und Lymphknotenexstirpation
im Rahmen der Hodgkinschen Erkrankung.
Analyse der Patienten der Chirurgie an der
Chirurgischen Universitätsklinik im Klinikum
Charlottenburg von 1972 bis 1979.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Sybille Morgenstern-Stengele, geb. Morgenstern
aus Berlin

Berlin 1982

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg, Berlin
Direktor: Prof. Dr. Emil-Sebastian Bücherl

Splenektomie und Lymphknotenexstirpation im Rahmen der Hodgkinschen Erkrankung.

Analyse der Patienten der Chirurgie an der
Chirurgischen Universitätsklinik im Klinikum
Charlottenburg von 1972 bis 1979.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Sybille Morgenstern-Stengele, geb. Morgenstern
aus Berlin

Berlin 1982

Referent: Prof. Dr. Emil-Sebastian Bücherl

Korreferent: Prof. Dr. Walther Pribilla

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. Januar 1983

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. EINLEITUNG	1
1. Geschichtlicher Abriß	1
2. Allgemeine Grundlagen	3
2.1. Krankheitsverlauf	3
2.2. Symptomatik	3
2.3. Ätiologie	4
2.4. Immunologische Aspekte	5
2.5. Begleiterkrankungen	7
2.6. Klinische Stadieneinteilung	7
2.7. Differenzierung in die Formen A und B	7
2.8. Histologie	9
2.9. Prognose	12
3. Diagnostik	16
3.1. Körperliche Untersuchung	16
3.2. Allgemeinsymptome	16
3.3. Lymphknotenbiopsie	17
3.4. Laborchemische Parameter	17
3.5. Röntgenologische Untersuchungen	19
3.6. Lymphographie	20
3.7. Leber- und Milzszintigramm	21
3.8. Ultraschalltechnik	22
3.9. Knochenmarksbiopsie	22
3.10. Explorative Laparotomie	22
4. Therapie	24
4.1. Strahlentherapie	25
4.1.1. Strahlenart und -dosis	25
4.1.2. Techniken	27
4.1.3. Nebenwirkungen	29
4.1.4. Oophoropexie	30
4.2. Radionuklidtherapie	30

4.3. Chemotherapie	31
4.3.1. Einzelne Substanzen	31
4.3.2. Wirkstoffkombinationen	35
4.4. Kombination der Chemo- und Strahlentherapie	37
4.5. Behandlungsprobleme bei Kindern	38
4.6. Chirurgische Therapie	39
4.6.1. Lymphknotenexstirpation	39
4.6.2. Thoracotomie	39
4.6.3. Explorative Laparotomie	40
 II. UNTERSUCHUNGEN AM CHIRURGISCHEN KRANKENGUT	41
1. Zusammensetzung des Krankengutes	41
1.1. Alter und Geschlecht	41
1.2. Familiäre Disposition	42
1.3. Begleiterkrankungen	42
1.4. Immunologische Besonderheiten	43
1.5. Bisheriger Krankheitsverlauf und Symptomatik	44
1.6. Primärlokalisation	44
1.7. Diagnostik	45
1.8. Histologische Zuordnung	46
1.9. Relation zwischen Histologie und Symptomatik	47
1.10. Die histologischen Formen in den einzelnen Stadien	47
1.11. Verteilung der histologischen Formen auf Alter und Geschlecht	48
1.12. Präoperative Therapiemaßnahmen	50
1.13. Operationsfähigkeit	52
2. Operativer Ablauf	53
2.1. Schnittführung	53
2.2. Zweitoperation	53
2.3. Milzbett drainage	53
2.4. Operationsdauer	54
2.5. Intraoperativer Verlauf	54
2.6. Blutverlust	54
2.7. Narkose	54
2.8. Postoperativer Verlauf	55

2.9. Postoperative Komplikationen	55
2.10. Postoperative Letalität	59
3. Ergebnisse	60
3.1. Makroskopische Beurteilung der Operationspräparate	60
3.1.1. Milz	60
3.1.2. Milzgewicht	61
3.1.3. Lymphknoten	63
3.1.4. Leber	67
3.2. Wertigkeit präoperativer Untersuchungsmethoden	68
3.2.1. Lymphangiogramm	68
3.2.2. Milzszintigramm	69
3.2.3. Leberszintigramm	69
3.3. Abdominaler Befall in Relation zum Geschlecht	69
3.4. Altersverteilung	71
3.5. Histologie	71
3.6. B-Symptomatik	75
3.7. Laparotomieergebnisse in Abhängigkeit präoperativer Therapiemaßnahmen	75
3.8. Stadienwechsel	77
3.9. Patienten im Stadium IV	79
3.10. Isolierter Milzbefall	79
3.11. Spätkomplikationen	80
3.12. Auswirkungen auf das Blutbild	81
4. Der weitere Krankheitsverlauf	82
4.1. Erneuter Stadienwechsel	82
4.2. Verstorbene Patienten	83
4.3. Infektiöse Komplikationen	86
4.4. Bisherige Beobachtungszeit	86
III. DISKUSSION	88
IV. ZUSAMMENFASSUNG	93
V. LITERATUR	95

I. EINLEITUNG

Zwischen der Erstbeschreibung der Lymphogranulomatose durch Thomas Hodgkin und unserem heutigen Wissen über Ausbreitung, Krankheitsverlauf und Therapie liegt ein langer Weg. Gerade die letzten 20 Jahre führten zu entscheidenden, neuen Erkenntnissen, die durch verbesserte Diagnostik und Therapie (Tabelle 1) steigende Überlebenschancen mit sich brachten, so daß man in einigen Fällen sogar von "Heilung" sprechen konnte in dem Sinne von Russel (1963), Easson (1966) und Frei und Grahan (1971):

"It may be considered that cure has been achieved when a patient has survived for 10, 15 or more years and is still apparently free of active disease, or when the mortality rate of a group of patients parallels that of a normal control group. This state does not, however, necessarily mean that all the original disease has been eradicated but may only imply that a state of equilibrium has been reached between the host and his neoplasm."

Letzteres wurde durch Sektionsbefunde scheinbar Geheilter bestätigt (Strum und Rappaport, 1971).

Unabdingbare Voraussetzung für jeden Behandlungsschritt ist eine gute Diagnostik, die über den genauen Stand der Ausbreitung und Histologie informiert. Die Vielseitigkeit der symptomatischen Erscheinungen kann das Krankheitsbild derart verschleiern, daß auch heute noch Fehldiagnosen nicht selten sind.

1. GESCHICHTLICHER ABRISS

Hodgkin berichtete in seiner Abhandlung "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen", die 1832 erschien, über sechs Patienten, bei denen die Lymphknoten und die Milz Sitz einer bisher unbekannten Erkrankung wären.

"The enlargement of the glands appeared to be primary, rather than the result of irritation propagated from some inflamed texture, and to be the consequence of a general increase of every part of the gland rather than of a new structure; furthermore, the spleen was involved, thickly pervaded with bodies of various sizes, resembling in structure the diseased glands..."



In allen Fällen nahm die Größe der Lymphknoten und der Milz kontinuierlich zu, und die Patienten verstarben schließlich völlig anämisch und kachektisch. Dieser Bericht geriet in Vergessenheit bis Samuel Wilks 1856 und 1865 erneut Erkrankungen dieser Art untersuchte und sich wesentlich eingehender damit befaßte. Er plädierte dafür, die Erkrankung nach ihrem Erstbeschreiber zu betiteln. Sternberg fand 1898 bei seinen Forschungen die charakteristischen mehrkernigen Riesenzellen und vermutete eine "unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tbc des lymphatischen Apparates". Er brachte pathologische Grundlagen mit klinischen Befunden in Korrelation. 1947 unterteilten Jackson und Parker die histologischen Erscheinungsformen in Paragranulom, Granulom und Sarkom. Diese Einteilung wurde 1963 von Lukes und Butler in sechs Untergruppen aufgefächert. Seit 1966 (Konferenz von Rye) gelten vier histologische Untergruppen als allgemein verbindlich, sowie die Einteilung in vier klinische Stadien; dies bedeutete eine Begriffserweiterung der von Peters 1950 aufgestellten drei klinischen Stadien.

ENTWICKLUNG DER THERAPEUTISCHEN METHODEN (TAB.1)

- | | |
|------|--|
| 1902 | PUSEY:
Strahlentherapie |
| 1917 | YATES u. BUNTING
Lymphknotenexstirpation als Therapeutikum |
| 1946 | GOODMAN et al.
Einführung einer chemischen Therapie mit
Nitrogen mustard |
| 1962 | KAPLAN:
Megavolttherapie, auch als Prophylaxe |
| 1969 | DE VITA:
Kombinierte Chemotherapie |

Über die Kombination von Laparotomie und Splenektomie zur akuraten Stadieneinteilung berichteten Glatstein et al.

2. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

2.1. Krankheitsverlauf

Die Lymphogranulomatose, eine bösartig verlaufende Erkrankung des lymphoretikulären Gewebes, entsteht lokalisiert in einem Fokus, "unicentric origin", und streut lymphogen in die unmittelbar benachbarten Lymphknoten. Nach Smithers (1970) sind primär die cervikalen Lymphknoten zu 60%, die axillären zu 10%, die mediastinalen zu 15% und die abdominalen ebenfalls zu 15% betroffen. In der Regel schreitet der Befall in der cranio-caudalen Richtung vorwärts. Die Erkrankung verläuft phasenförmig. Jeder neue Schub bedingt einen Befall weiterer Lymphknotenstationen.

Die lymphogene Ausbreitung steht an erster Stelle; später erfolgt sie jedoch auch hämatogen (Strum und Rappaport wiesen Sternbergzellen im Blut nach) und per continuitatem. Im Rahmen dieser Generalisation bleibt das Leiden nicht allein auf die Lymphknoten begrenzt. Streuungen sind in alle Organe möglich, wobei die, die besonders reichhaltig an Lymphfollikeln und an Elementen des RHS sind wie Milz, Leber und Knochenmark in der Häufigkeit vorrangig sind.

2.2. Symptomatik

Die Erkrankung manifestiert sich in den Lymphknoten durch eine schmerzlose, progressive Vergrößerung; die Tumoren sind von mittelfester Konsistenz und anfänglich recht gut gegeneinander abgrenzbar. Später können sie zu Konglomeraten verbacken, die je nach Lokalisation zu Krankheitsbildern führen können wie: Atemnot bei Trachealstenose oder Fleuraerguß, Vena-cava-Syndrom, Nierenfunktionseinschränkungen bei Ureterkompression, Lymphödeme im Extremitätenbereich, abdominelle Beschwerden. Außer zu einer Splenomegalie kann es im weiteren Verlauf durch Obstruktion der intrahepatischen Gallengänge, seltener durch Infiltration des Ligamentum hepato-duodenale zu einem Ikterus kommen. Skelettschmerzen, später verbunden mit Pancytopenie, deuten auf den Befall des Knochensystems hin; vermehrte Müdigkeit, Blutungsbereitschaft und Infektanfälligkeit sind die Begleiterscheinungen. Streuungen in den Intestinaltrakt, Uroge-

nitaltrakt und in die Lunge verursachen ein vielfältiges Symptomenbild. Meningeale Reizprozesse, Hirnstammsymptome, polyneuritische Bilder und Rückenmarksausfälle können durch Infiltrate und Herdabsiedlungen hervorgerufen werden. Gelegentlich kann man eine Infiltration der Haut in Form kleiner Knoten oder Ulcerationen beobachten (Evans, 1954). Winkelmann und Moore, 1941; Kaufman, 1965; Higgins, 1968, berichteten über das Auftreten eines Diabetes insipidus bei Befall des endocrinologischen Systems; Jackson und Parker über eine Nebennierenrindeninsuffizienz.

Unter den Allgemeinsymptomen ist an erster Stelle das Auftreten eines unerklärlichen Fiebers über 38°C zu nennen, das entweder kontinuierlich sein kann oder remittierend, zuweilen mit konstanter Periodizität nach dem Fel-Ebstein Typ. Genauso bedeutungsvoll ist es, wenn ein Gewichtsverlust von über 10% des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten zu verzeichnen ist, oder die Patienten über vermehrten Nachtschweiß klagen. Oft besteht ein unerträglicher Juckreiz am ganzen Körper. Ein sehr seltenes Phänomen ist der alkoholinduzierte Schmerz in den erkrankten Lymphknoten, sofort nach dem Genuß oder manchmal verzögert nach Stunden - ein ziemlich unsicheres Symptom, dem kein zu hoher Stellenwert eingeräumt werden darf. All diese Symptome sowie die Einschränkung des Allgemeinbefindens, Appetitlosigkeit, Leistungsabfall und Schwäche müssen nicht vorhanden sein und sind kein absoluter Gradmesser für die Ausdehnung der Erkrankung, wenn sie auch bei fortgeschrittenem Leiden häufiger anzutreffen sind.

2.3. Ätiologie

Zahlreiche Theorien über eine entzündliche, neoplastatische, virale und immunologische Genese werden diskutiert, etwas Definitives und entgültig Beweiskräftiges konnte noch nicht gefunden werden.

Der periodische Charakter der Erkrankung, das begleitende Fieber, die beschleunigte Blutsenkung, die α_2 -Globulinerhöhung und das Auftreten von Granulomen lassen an ein chronisch entzündliches Leiden denken.

Für den neoplastatischen Charakter der Lymphogranulomatose sprechen der maligne Krankheitsverlauf, die breite Streuung, die Ausbreitung, die sowohl lymphogen, hämatogen als auch per continuitatem möglich ist, das Vorkommen von Hodgkin- und Sternbergzellen, die neoplastischen Retikulumzellen gleichen, die gute Beeinflussbarkeit durch Strahlen und Cytostatika. Mc Heffey und Peterson, 1934; Mazar und Strauss, 1951; Schier, 1954, halten eine familiäre Disposition für sehr wahrscheinlich: bei Erkrankung eines Familienmitgliedes wächst das Risiko für die nächsten Verwandten auf das Zwei- bis Dreifache an.

Theiss und Sauer, 1979, postulierten eine genetisch determinierte höhere Empfänglichkeit und besondere Reaktionsweise gegenüber einem infektiösen Agens unter Familienangehörigen. Für die Existenz eines infektiösen Agens sprechen auch die Studienergebnisse von Vianna et al., 1971; Klinger und Minton, 1973. Die Autoren fanden eine epidemieartige Ausbreitung zwischen eng zusammenlebenden Studenten, "case-to-contact-to-case". Cridland, 1961, sah eine jahreszeitliche Abhängigkeit ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß bei Hodgkinpatienten der Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr Virus, das ja bekanntlich als der Erreger der infektiösen Mononukleose und des Burkitt Lymphoms gilt, signifikant erhöht sein kann (Johansson et al., 1970; Levine et al., 1971).

2.4. Immunologische Aspekte

In der Kindheit tritt die Erkrankung selten, unter dem fünften Lebensjahr fast nie auf. Nach der Involution der Tonsillen nimmt die Erkrankungshäufigkeit rapide zu. Davon ausgehend und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Tonsillen in den wenigsten Fällen allein oder mitbefallen sind, folglich dieses Lymphgewebe von einer anderen Beschaffenheit sein muß als das übrige, stellten Vianna et al. 1971 die Hypothese auf, daß das Risiko einer Neuerkrankung unter 40 Jahren bei Individuen nach Tonsillektomie dreimal größer wäre als bei denjenigen, die diese protektive Filterbarriere noch besäßen.

Beim Morbus Hodgkin treten verschiedene immunologische Abnormalitäten auf, vorwiegend als Störung der zellulären Immunität. Schon 1902 konstatierte Reed eine Tuberkulinanergie. Die Erkrankung bedingt eine Abnahme der "delayed hypersensitivity", ein Phänomen, das sich nach Behandlung, wenn die Krankheit zum Stillstand gekommen ist, wieder normalisieren kann, jedoch bei einem Rückfall sofort wieder auftritt. Zur objektiven Untersuchung dient 2,4 dinitrochlorbenzol, das bei jeder Normalperson eine Sensibilisierung hervorruft und zur Kontaktdermatitis führt (Aisenberg, 1962). Nur in den anfänglichen Stadien kann bei Morbus Hodgkin-Patienten die Durchführung des Versuches mit hoher Allergenkonzentration gerade noch eine positive Reaktion hervorrufen bei sonst gewöhnlich negativem Ausfall. Auf der einen Seite soll die Reaktionsfähigkeit der T-Lymphocyten durch einen im Plasma vorhandenen Faktor gehemmt werden; auf der anderen Seite verneinen Order und Hellman (1973), daß es zu einer T-Zellenverarmung gekommen ist: ein Teil der T-Zellen wurde durch ein Tumor-induzierendes Virus infiziert und so verändert, daß die übrigen T-Zellen die virustragenden abwehren und dadurch aufgebraucht würden. Bei einem T-Zellenmangel ist die Möglichkeit einer Repopulation von Plasmazellen gegeben, jedenfalls im Tierversuch. Somit könnte es auch ohne weiteres zur neoplastischen Transformation von Retikulumzellen kommen in Form der Sternbergzellen. Die humorale Immunantwort wird beim Hodgkinpatienten im Gegensatz dazu meist nur wenig beeinträchtigt, so daß lediglich eine geringfügige Zunahme der bakteriellen Infektionen zu verzeichnen ist. Liegt der Kontakt mit dem Bakterium schon vor der Erkrankung, geht die Bildung humoraler Antikörper ganz normal vonstatten. Nur bei Erstkontakt innerhalb der Erkrankungszeit ist die Produktion meist eingeschränkt, da eine Wechselwirkung zwischen den B- und T-Lymphocyten besteht und zur regelrechten Immunantwort unbedingt notwendig ist, welche nun aber durch Veränderung der T-Zellen weitgehend gestört ist.

2.5. Begleiterkrankungen

Autoimmunerkrankungen wie der Lupus erythematodes disseminatus und die Dermatomyositis treten beim Morbus Hodgkin und der chronisch lymphatischen Leukose drei- bis viermal häufiger auf als bei anderen neoplastischen Erkrankungen. Auch heute noch, trotz des Rückgangs der Erkrankung, besteht zwischen dem Morbus Hodgkin und der Tbc eine Syntropie. Circa 5% aller Lymphogranulomatosepatienten bekommen eine Tbc. Auch andere Infektionen kommen gehäuft vor: Brucellose, vor allem Virusinfekte (Herpes simplex, Herpes zoster...) und Organmykosen (Candidiasis, Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose...). Selbst seltenere Erkrankungen wie Cytomegalie, Pneumocystis carinii-Pneumonie und Toxoplasmose treten bevorzugt auf.

2.6. Klinische Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung hat ihre letzte ergänzende Veränderung 1971 auf der Konferenz von Ann Arbor erfahren, wo festgesetzt wurde, daß auch ein extranodulärer Befall ausgehend von einer Lymphknotenregion den Verlauf und die Prognose nicht entscheidend verändert (Tabelle 2). Dadurch ergeben sich gravierende Unterschiede zu der vorherigen Nomenklatur nach Rye: ein Stadium IV nach der alten Klassifizierung kann unter gewissen Umständen heute einem Stadium I, II oder auch III zugeordnet werden (Tabelle 3).

2.7. Differenzierung in die Formen A und B

Alle Stadien können nun noch in die Formen A und B unterklassifiziert werden, wobei A beschwerdefrei bedeutet; unter dem Zusatz B wird das Vorhandensein bestimmter Allgemeinsymptome verstanden wie Fieber über 38°C, Nachtschweiß und ein Gewichtsverlust von mindestens 10% des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten. Patienten, die derartige Symptome aufweisen, haben im allgemeinen hinsichtlich der Ausdehnung der Erkrankung, der Rezidivrate und der Überlebenszeit eine wesentlich schlechtere Prognose.

Auf der Konferenz von Ann Arbor wurde dem Pruritus eine prognostische Bedeutung abgesprochen, bisher gehörte auch er zur

STAD.	1950	Rye	1966	Ann Arbor	1971
I	Befall einer Seite oder Lk.-Region.	Befall einer Lk.-Region(=I ₁) oder zweier anatomisch zusammenhängender Lk.-Regionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (=I ₂).	Befall einer einzelnen Lk.-Reg.(I), oder einer einzelnen extralymphatischen Reg.(Organ=I _P) von einer Lk.-Region ausgehend.		
II	Befall von zwei oder drei benachbarten Lk.-Regionen ohne (A) oder mit (B) Symptomatik.	Befall von mehr als zwei anatomisch zusammenhängender Lk.-Regionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells.	Befall von zwei oder mehreren Lk.-Regionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymph. Organs (II _E) oder Region.		
III	Befall von zwei oder mehr voneinander entfernten Lk.-Regionen.	Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich Milz, jedoch keine anderen Organe.	Befall von Lk.-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) und/oder Befall extralymphat. Regionen(III _E) oder Milz (II _I _S).		
IV		Befall irgendeines anderen Organs (Knochen, Lunge, Pleura, Leber, Nieren, Magen-Darm, ZNS, Haut...).	Disseminierter Befall extralymphat. Organe mit oder ohne Befall benachbarter Lk.-Regionen.		

DIE EINZELNEN ERKRANKTEN ORGANE MÜSSEN MITTELS FUßNOTE ANGEGEBEN WERDEN:

- D = HAUT
E = EXTRANODULÄR
L = LEBER
- N = ABDOMINALE LK.
O = KNOCHEN
M = KNOCHENMARK
- P = PLEURA
S = MILZ
L = LUNGE

B-Symptomatik, die klinische Wertigkeit ist aber immer noch umstritten. In einer Studie von Feiner et al., 1979, kam dem Pruritus in Bezug auf Rezidivrate und Überlebenschancen dieselbe Bedeutung zu wie der übrigen B-Symptomatik.

Da eine B-Symptomatik häufig mit einer Ausbreitung der Erkrankung bis unter das Zwerchfell vergesellschaftet ist, muß auch beim Fehlen sonstiger Anzeichen wie abdomineller Beschwerden, Hepato- oder Splenomegalie beim Auftreten oben beschriebener Symptome an die Möglichkeit eines abdominalen Befalles gedacht werden.

VERGLEICH DER KLASSIFIZIERUNGEN VON ANN ARBOR + RYE

STADIEN		(TAB. 3)
ANN ARBOR	RYE	
I	I ₁	Nodulärer Befall innerhalb einer Region
I _E	IV	Solitärer extranodulärer Befall
II	I ₂ , II	Befall von zwei oder mehr Lk.-Regionen
II _E	IV	Solitärer extranodul. Befall plus Lk.-Regionen
III	III	Befall auf beiden Zwerchfellseiten
III _E	IV	plus extranodul. Regionen
III _S	III	plus Milzbefall
III _{ES}	IV	plus Milzbefall und Befall extranodul. Regionen
IV	IV	Multiple Dissemination in extralymph. Organe mit oder ohne Befall benachbarter Lk.-Regionen

2.8. Histologie

Das typische Merkmal der Lymphogranulomatose stellen die ein-kernige Hodgkinzelle (Jugendform der Sternbergzelle) und die mehrkernige Sternberg'sche Riesenzelle dar. Jedoch hat dieses Charakteristikum in den letzten Jahren in seiner Einmaligkeit viel eingebüßt, seitdem auf Tupfpräparaten und Schnitten von anderen malignen Lymphomen wie dem lymphoplasmocytoiden Immu-

nocytom, der chronisch lymphatischen Leukose, bei unspezifischer Lymphadenitis, der infektiösen Mononukleose (Lukes et al., 1969) und dem Burkitt Lymphom (Wright, 1970) Zellen gefunden wurden, die den Sternbergzellen sehr ähnlich waren. 1898 bereits von Sternberg beschrieben, der sie jedoch für eine spezielle Tuberkulosezelle hielt, wurde ihre Bedeutung für den Morbus Hodgkin erst 1902 von Reed entdeckt. Die Zelle ist 15-45µm im Durchmesser und fällt durch ihre besondere Kernstruktur auf. Ein meist klares, wenig angefärbtes Kernplasma mit zwei oder mehr Nukleoli wird von einer gut ausgebildeten Kernmembran umschlossen. Sind mehrere Kerne vorhanden, so sind sie in der Peripherie angeordnet. Die Kerne sind rund oder gebuchtet. Das mittelblaue Cytoplasma kann Vakuolen oder perinukleare Aufhellungszonen enthalten.

Die wahre Natur der Zellen ist auch heute noch unbekannt. Gewöhnlich werden sie zu den malignen Zellen gerechnet, da viele Träger abnormer Chromosomen sind. Nach Sinks und Clein (1966), die Sternbergzellen aus dem menschlichen Kreislauf untersuchten, haben sie eine inkonstante Aneuploidie. Im Gegensatz zu den sie begleitenden mononuklearen Zellen nahmen sie nur ganz wenig Thymidin auf und schienen nicht aktiv zu proliferieren (Peckham und Cooper, 1969). In einer Studie von Coutinho et al., 1971, wurden zwei verschiedene Populationen beschrieben: die einen waren in der Überzahl vorhanden, karyotypisch normal und entsprachen transformierten Histiocyten oder Plasmazellen im Rahmen einer Immunreaktion; die anderen, weniger auffallend, zeigten hochgradige Chromosomenabnormalitäten und waren höchstwahrscheinlich die malignen Retikulumzellen wie von Seif und Spriggs (1967) beschrieben.

Die Nomenklatur der histologischen Klassifizierung der Lymphogranulomatose umfaßt vier verschiedene Formen: die lymphocytenreiche (lymphocytic predominance), die nodulär-sclerosierende (nodular sclerosis), die mischzellige (mixed cellularity) und die lymphocytenarme (lymphocytic depletion).

Beim lymphocytenreichen Typ imponiert die Vielzahl gut differenzierter Lymphocyten, worin Rosenthal (1936) eine gute "Abwehrsituation" des Körpers sah. Es können aber stattdessen

auch sehr viele Histiocyten angetroffen werden oder eine Kombination aus Histi- und Lymphocyten mit ganz vereinzelt Sternberg- und mononuklearen Zellen. Plasmazellen, eosinophile Granulocyten, Nekrosebildung und Fibrosierungen fehlen völlig oder sind nur sehr spärlich vorhanden. Alle proliferativen Veränderungen können den Lymphknoten diffus betreffen oder nodulär beschränkt sein, wobei die noduläre Form wesentlich günstiger ist.

VERÄNDERUNGEN DER NOMENKLATUR IN DER HISTOL.DIFF.

[LAUS:TRUEBLOOD „CURRENT PROBLEMS IN SURGERY“ 1972]

(TAB.4)

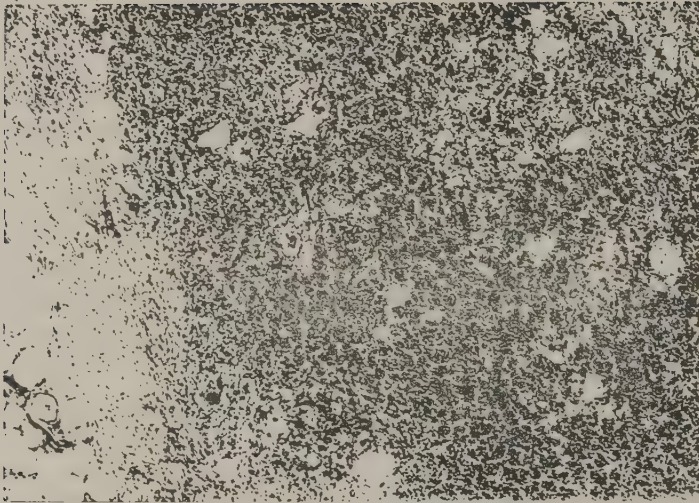
JACKSON und PARKER 1947	LUKES und BUTLER 1963	RYE 1966
PARAGRANULOMA	LYMPHOCYTIC AND/ OR HISTOCYTIC	
	a) NODULAR	LYMPHOCYTIC PREDOMIN.
	b) DIFFUSE	
GRANULOMA	NODULAR SCLEROSIS	NODULAR SCLEROSIS
	MIXED CELLULARITY	MIXED CELLULARITY
	DIFFUSE FIBROSIS	LYMPHOCYTIC DEPLETION
SARCOMA	RETICULAR	

Bei der nodulär-sclerosierenden Form gibt es in Abhängigkeit vom Kollagengehalt des Gewebes zwei Untergruppen; beide Erscheinungsarten können in verschiedenen lokalisierten Lymphknoten eines Patienten gefunden werden und dokumentieren eine unterschiedliche Wirtsreaktion.

Beim ersten Typ führt eine massive Vermehrung der Kollagenfasern zu groben Knotenbildungen. Weiterhin zu finden sind kleine Nekrosen, vereinzelte Retikulumzellen und ein wechselnder Gehalt an neutrophilen Granulocyten, Lymphocyten und in besonderem Maße an eosinophilen Granulocyten.

Beim zweiten Typ, dem sogenannten Lacunarcells-Typ, ist kollagenes Gewebe nur in Spuren vorhanden oder fehlt überhaupt. Reichlich zu sehen sind sehr große Retikulumzellen, bzw. ab-

(ABB.1)



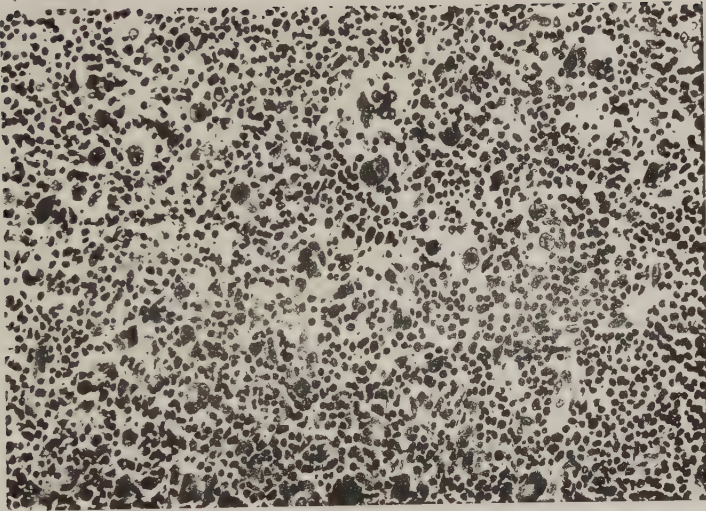
LYMPHOCYTENREICHE LYMPHOGRANULOMATOSE
(Giemsa, 75x)

(ABB.2)



NODULÄR-SCLEROSIERENDE LYMPHOGRANULOMATOSE
(H&E-Färbung, 30x)

(ABB.3)



MISCHZELLIGE LYMPHOGRANULOMATOSE
(HE-Färbung, 192x)

(ABB.4)



LYMPHOCYTENARME LYMPHOGRANULOMATOSE
(HE-Färbung, 30x)

ortive Sternbergzellen, von denen viele einen polyploiden, gelappten Kern und kleine, weniger prominente Nukleoli haben. Als Artefakt sind die weiten, scharf begrenzten Lakunen um die Zellen herum anzusehen, die durch die Schrumpfung des hellen Cytoplasmas bei Paraffineinbettung entstehen.

Das histologische Bild der mischzelligen Form wird bestimmt durch einen bunt wechselnden Zellgehalt von Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten, reifen neutrophilen und eosinophilen Granulocyten, reichlich Hodgkin- und Sternbergzellen mit ihren typisch großen Nukleoli, kleinen Herdnekrosen und Vernarbungen.

Das Markante der lymphocytenarmen Form ist eine hochgradige Zellverarmung und eine starke Faservermehrung mit kleinen Zellarealen, die vorwiegend aus atypischen Retikulumzellen, Hodgkin- und Sternbergzellen bestehen. Je nach Ausprägung unterscheidet man eine diffuse Fibrose, eine retikulumzellreiche Lymphogranulomatose und ein Hodgkinsarkom.

Neben den schon beschriebenen Lymphknotenveränderungen werden bei etwa 14% isolierte Granulome, bzw. granulomatöse Gewebsreaktionen auch in sonst nicht befallenen Geweben gefunden. Im Knochenmark sind sie meist paravasculär, in der Leber in den periportalten Räumen und in der Milz in der weißen Pulpa zu finden. Es sind kleine nicht verkäsende, tuberkelähnliche Granulome mit Epitheloidzellen, gelegentlich vom Langhans- oder vom Fremdkörpertyp, manchmal mit Lymphocyten und eosinophilen Granulocyten, jedoch ohne atypische Histiocyten oder Sternbergzellen. Ab und zu wird eine fibrinoide Nekrose beobachtet (Kadin et al., 1971). Von manchen Untersuchern wurde dabei an einen begleitenden Morbus Boeck gedacht (Goldfarb und Cohen, 1970); andere halten das Granulom für eine immunologische Mitreaktion bei einem malignen Tumor.

2.9. Prognose

Für die Prognose bedeutungsvoll sind die Histologie, das klinische Stadium, die Symptomatik, das Alter und das Geschlecht.

a) Der am häufigsten vorkommende histologische Typ ist die nodulär-sclerosierende Form, gefolgt von der mischzelligen; weniger häufig ist die lymphocytenreiche und am seltensten die

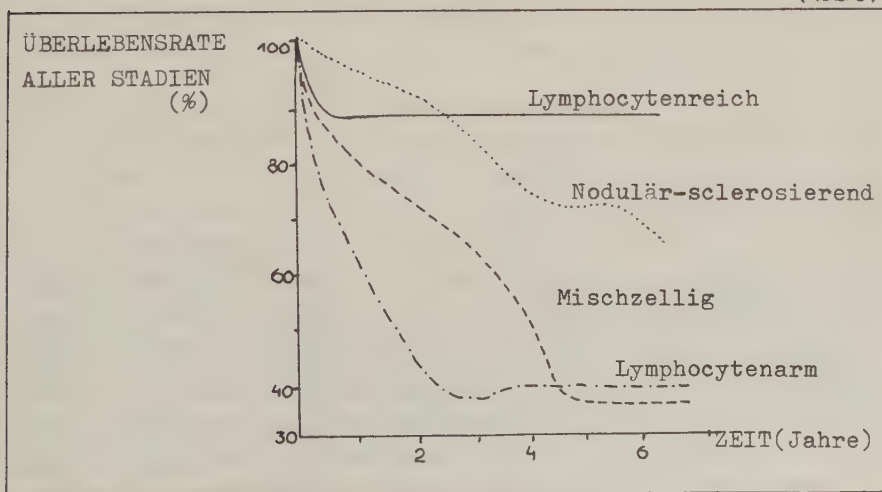
lymphocytenarme.

Die lymphocytenreiche Form ist prognostisch am günstigsten. Sie tritt meist lokalisiert auf (Stadium I oder II) und befällt selten das Mediastinum und die Milz.

Der nodulär-sclerosierende Typ besitzt die zweitbeste Prognose. Seine bevorzugte Prädisloktionsstelle ist das Mediastinum. Ein Lungenbefall ist dann relativ häufig, verschlechtert aber die Prognose nicht in dem Maße wie ein solcher bei allen anderen histologischen Formen. Es besteht nur eine geringe Streuungstendenz. Bei fortschreitendem Leiden breitet sich diese Form ebenso wie die lymphocytenreiche meist nur auf die benachbarten Lymphknotenregionen aus, "contiguous spread". Die mischzellige Form bevorzugt das Abdomen, disseminiert genauso gern wie die lymphocytenarme und befällt speziell die Milz, das Knochenmark und entferntere lymphoide Regionen ("non contiguous spread"). Prognostisch steht sie an dritter Stelle. Prognostisch am ungünstigsten ist die lymphocytenarme Form. Sie kommt jedoch selten vor und dann meistens schon in den Stadien III und IV.

PROZENTSATZ DER ÜBERLEBENDEN U. ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VOM HISTOL. TYP [NACH KELLER ET AL. 1968]

(ABB. 5)

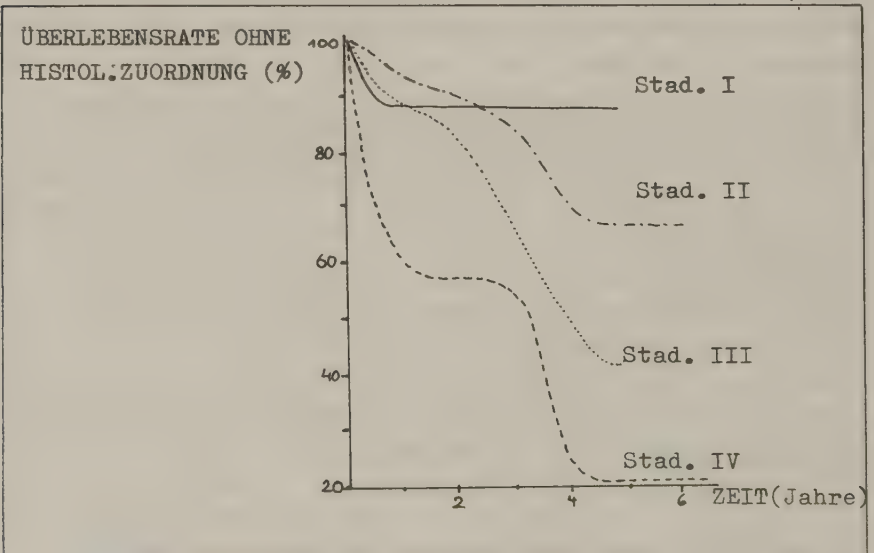


Zu 92% sind bei einem und demselben Patienten alle erkrankten Regionen im Körper von dem gleichen histologischen Grundtyp befallen, so daß schon durch ein gutes Lymphknotenpräparat der Patient in die richtige Gruppe eingeordnet werden kann. Das histologische Bild bleibt über eine lange Zeit konstant; es kann sich spontan ändern, und zwar überall im Körper und immer in Richtung auf eine prognostisch ungünstigere Form. Wie stark die Überlebensrate bei den einzelnen histologischen Untergruppen variiert, zeigt Abbildung 5.

b) Mit Zunahme der Dissemination der Erkrankung läuft eine rapide Verschlechterung der Prognose parallel wie aus Abbildung 6 ersichtlich ist.

PROZENTSATZ DER ÜBERLEBENDEN ZUR ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VOM STADIUM [NACH KELLER ET AL 1968]

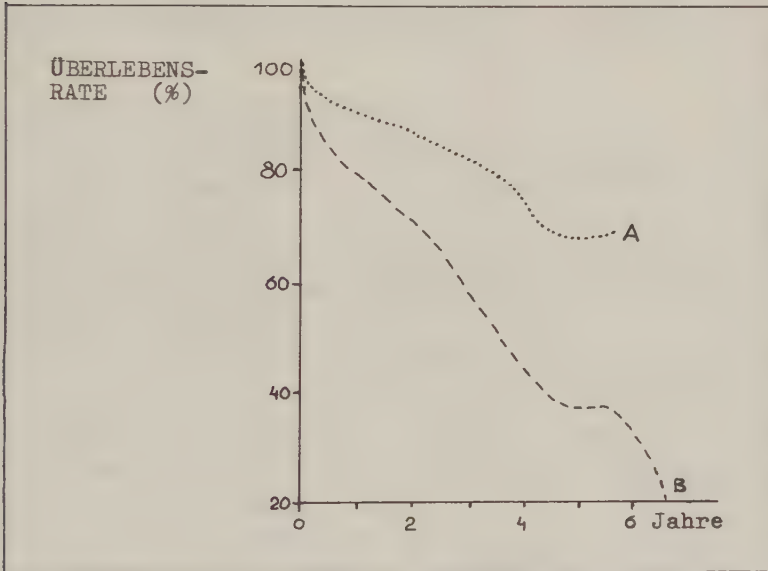
(ABB.6)



c) Nach Keller et al. ist ein fortgeschrittenes klinisches Stadium meist mit einem weniger günstigen histologischen Typ vergesellschaftet (mischzellig oder lymphocytenarm) und weist

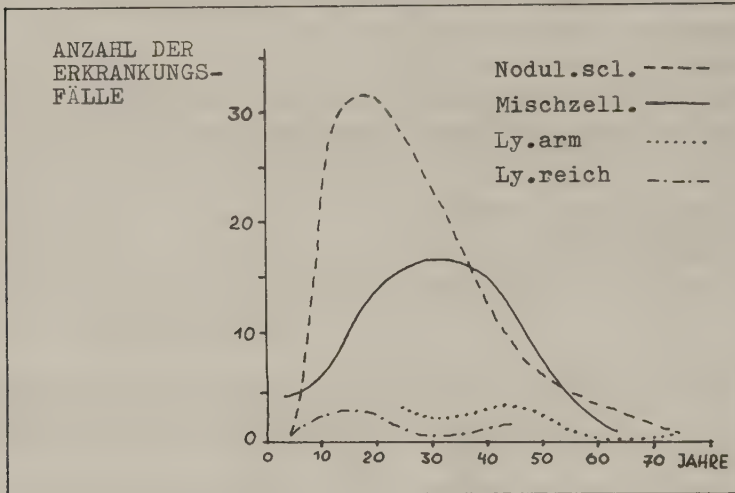
in einem hohen Prozentsatz eine B-Symptomatik auf. Das Ergebnis einer umfangreichen Studie von Keller, wie es in ähnlicher Weise auch von anderen Untersuchern gefunden wurde, zeigt Abbildung 7.

PROZENTSATZ DER ÜBERLEBENDEN U.D. ÜBERLEBENSZEIT
IN RELATION ZUR FORM A+B [NACH KELLER ETAL. 1968] (ABB. 7)



d) Vor dem dritten, bzw. fünften Lebensjahr tritt die Erkrankung kaum auf. Jeder histologische Typ bevorzugt eine bestimmte Altersklasse. Bei Kindern und Jugendlichen herrscht der lymphocytenreiche und nodulär-sclerosierende Typ vor, im Alter mehr der mischzellige und lymphocytenarme. Patienten, die älter als 30 Jahre sind, haben eine kürzere Überlebenszeit als jüngere. Männer erkranken häufiger als Frauen (3♂:2♀). Die nodulär-sclerosierende Form befällt junge Frauen zweimal so häufig wie Männer; die mischzellige hingegen ist bei Männern zweimal so häufig wie bei Frauen.

VERTEILUNG DER HISTOL.TYPEN AUF DIE ALTERSKLASSEN
[NACH KELLER ET AL. 1968] (ABB.8)



3. DIAGNOSTIK

Vor Auswahl einer optimalen Therapie steht eine detaillierte Diagnostik, die genaue Auskunft über die Ausbreitung der Erkrankung und den histologischen Typ geben muß.

3.1. Körperliche Untersuchung

Hierbei ist speziell auf eine Hepato- bzw. Splenomegalie, eine Lymphknotenvergrößerung und auf die Angabe von Knochenschmerzen zu achten.

3.2. Allgemeinsymptome

Außer spezifischen Symptomen wie Husten, Atemnot, abdominalen Beschwerden spielt das Vorhandensein von den schon beschriebenen Allgemeinsymptomen eine wichtige Rolle.

3.3 Lymphknotenbiopsie

Bei einem Verdacht auf Morbus Hodgkin ist der erste Untersuchungsschritt eine Lymphknotenbiopsie, bei der der suspekteste Lymphknoten entnommen werden sollte. Oft sind mehrere Lymphknotenentnahmen gleichzeitig oder in Abständen notwendig bis ein eindeutiges histologisches Ergebnis vorliegt. Bei ausschließlichem Befall des Mediastinums kommt eine Scalenusbiopsie, eine Mediastinoskopie oder eine Probethoracotomie in Frage.

3.4. Laborchemische Parameter

a) Im roten Blutbild fällt eine hypochrome Anämie bei erniedrigtem Eisenspiegel auf, die durch einen Defekt im Eisenmetabolismus hervorgerufen wird. Im weiteren Verlauf kann der Anämie auch ein Befall des Knochenmarks zugrundeliegen. Eine Coombspositive hämolytische Anämie, meist durch Wärmeagglutinine bedingt, ist selten.

b) Im weißen Blutbild ist anfänglich die Leukocytenzahl normal oder geringfügig erhöht. Später haben 50% eine neutrophile Leukocytose (Parker und Jackson, 1947; Ulmann et al., 1966). Swan und Knowelden (1971) halten eine Leukocytopenie für prognostisch sehr ungünstig (Tabelle 5).

Auch die Zahl der Lymphocyten liegt zu Beginn noch im Normbereich. Mit zunehmender Erkrankungsausbreitung sinkt die Lymphocytenzahl, und eine ausgeprägte Lymphocytopenie ist für die Terminalphase charakteristisch (Aisenberg, 1965).

Eine Eosinophilie tritt nur in 12-15% der Fälle auf und dann meist erst terminal, so daß sie anfänglich keine diagnostische Hilfe bedeutet. Ähnliche Eosinophilien kommen auch bei anderen disseminierten Neoplasmen vor.

c) Vor der Behandlung haben 14% der Patienten eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit, 41% eine mäßig erhöhte, 29% eine stark erhöhte und 16% eine sehr stark erhöhte. Wenn 2-3 Monate nach intensiver Behandlung die BSG nicht absinkt, so spricht das für ein Fortschreiten der Erkrankung oder für persistierende Herde (Gross).

d) Bei einer nachgewiesenen Erkrankung können uncharakteristische Veränderungen in der Serumeiweißelektrophorese auftreten, die prognostisch nicht relevant sind. Eine Erhöhung der α_2 - und β -Globulinfractionen spricht bereits für ein Fortschreiten der Erkrankung mit ungünstigerer Prognose, eine alleinige Erhöhung der α_2 -Globulinfraction für eine zunehmende Generalisation.

ZUSAMMENHANG ZW. LEUKOCYTENZAHL U. ÜBERLEBENSZEIT
[AUS SWAN U. KNOWELDEN, 1971] (TAB. 5)

Leukocytenzahl <	1000	—	5%	der Pat.	überleben	5 Jahre
"	1000-1500	—	26%	"	"	"
"	> 1500	—	35%	"	"	"

e) Da die alkalische Serumphosphatase sowohl aus der Leber als auch aus dem Knochen stammen kann, ist eine Erhöhung der Konzentration nicht spezifisch. Mit einer Erhöhung des Levels ist nach Aisenberg (1970) im Stadium I und II in 14%, im Stadium III in 65% und im Stadium IV in 81% aller Fälle zu rechnen.

f) Der Kupferspiegel ist während der aktiven Phase der Erkrankung und bei einem Rückfall oft konstant erhöht. Bei Remission kehrt er zu Normalwerten zurück (Pagliadi und Giangrandi). Die Höhe des Anstiegs soll mit dem Ausmaß der Tumormassen korrelieren. Da auch bei einer Schwangerschaft, unter neoplastischen Konditionen und Entzündungen Veränderungen des Spiegels auftreten, sind Wertschwankungen nicht spezifisch.

g) Eine erhöhte alkalische Leukocytenphosphatase wurde bei aktiven Prozessen von Hayhoe und Quaglini (1958) gefunden, die jedoch auch nach erfolgreicher Therapie nicht zu normalen Werten zurückkehrt.

h) Nierenfunktionsuntersuchungen sollten durchgeführt werden zum Ausschluß eines begleitenden nephrotischen Syndroms durch Amyloidose (Wallace et al.) oder einer Nierenvenenobstruktion aufgrund vergrößerter Lymphknoten oder Thrombose. Nach neu-

esten Untersuchungen sollen in manchen Fällen ähnlich wie bei der chronisch lymphatischen Leukose die Glomeruli durch Ablagerung eines bestimmten Immunkomplexes (IgG, IgM, C₃, C₄ und Fibrin) geschädigt werden können (Froom et al., 1972).

3.5 Röntgenologische Untersuchungen

a) Durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax kann schon zu Beginn eine eventuelle mediastinale und hiläre Lymphknotenvergrößerung nachgewiesen werden, die sich im allgemeinen gut gegen das Lungenparenchym abgrenzen läßt. Kommt es zu einem Übergreifen der Erkrankung, so entsteht differentialdiagnostisch ein buntgefächertes Spektrum. Vereinzelt oder auch multiple Rundherde lassen an ein Bronchialcarcinom, eine Tuberkulose oder Mykose denken; das Bild unscharf abgegrenzter Infiltrationen an eine Entzündung. Eine Ergußbildung kann Ausdruck einer Pleurabeteiligung sein, kommt jedoch auch durch eine Verlegung des Lymphabflusses zustande. Lymphknotenkonglomerate können einen



MORBUS HODGKIN, MEDIASTINALER
u. HILÄRER BEFALL (Huhn, 1978)

Hauptbronchus komprimieren und zur Atelektase führen. Zur näheren Abklärung ist oft ein Lungentomogramm notwendig.

b) Ein i.v. Pyelogramm kann durch Veränderungen und Verlagerungen der harnableitenden Organe einen Anhalt bieten für einen retroperitonealen Befall.

c) Durch Röntgenuntersuchungen des Skeletts können osteosklerotische und osteolytische Prozesse, die meist multiple auftreten, an bevorzugten Lokalisationen wie Wirbelkörper, Becken und Schultergürtel sichtbar gemacht werden. Gewöhnlich werden die Läsionen Wochen oder Monate nach dem Auftreten der Beschwerden erkennbar, da erst erhebliche Umstrukturierungen

im Mineralhaushalt stattgefunden haben müssen. Eine Früherkennung ist nur mittels Szintigramm mit ^{85}Sr Strontium möglich.

3.6. Lymphographie

Die Lymphographie nimmt in der Bewertung von Stadium, Behandlung und Prognose unter der Vielzahl der Untersuchungsmöglichkeiten eine zentrale Stellung ein. Indiziert ist sie immer dann, wenn auch bei einem vermeintlichen Stadium I oder II eine Ausdehnung der Erkrankung bis unterhalb des Zwerchfells vermutet wird, zur Einschätzung des Ausmaßes des Leidens, zur Identifizierung röntgenologisch suspekter Lymphknoten vor einer explorativen Laparotomie und zur Kontrolle des Behandlungserfolges, bzw. bei Verschlechterung.

a) Röntgenlymphographie: Da das Lipiodol, ein jodhaltiges, öliges Kontrastmittel, direkt in die Lymphbahn injiziert und sehr langsam via Ductus thoracicus abtransportiert wird, es (ABB.10)



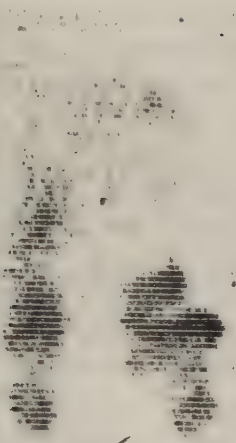
LYMPHANGIOGRAMM BEI ILIAKALEM
LYMPHKNOTENBEFALL (Huhn, 1978)

kann Monate dauern, in seltenen Fällen Jahre, sind Kontrollaufnahmen ohne erneute Kontrastmittelgaben möglich. Die einzelnen Lymphknotenstationen stellen sich beim Morbus Hodgkin als blasig-cyst. oder fleckig verwaschene Strukturen dar und sind nach Kadin, Glatstein und Dorfman exakt nur bis zum zweiten Lendenwirbel zu beurteilen (Abbildung 10).

b) Lymphoszintigraphie: Ein bestimmtes Radionuklid, z.B. ^{75}Se -Methionin, das subcutan injiziert wird, wird im RHS

abgelagert. Isolierte Knoten oder Strukturen können hierbei nicht aufgezeigt werden, der Nachweis der Radioaktivität geht über die regionären Lymphknoten hinaus. Bei funktionellem Ausfall oder völligem Schwund des RHS kann das Isotop nicht mehr

(ABB.11)



LYMPHKNOTENSZINTIGRAMM BEI
ABDOMINALEM BEFALL
(Huhn, 1978)

gespeichert werden. Charakteristisch für den Morbus Hodgkin sind größere Ausfälle oder eine verbreiterte Speicherzone mit reduzierter Radioaktivitätsablagerung (Abbildung 11).

c) Gallium 67-citrat: Diese Substanz wird intravenös appliziert und kann nach 3-5 Tagen bei bestimmten Tumorarten intracellulär nachgewiesen werden, wobei produktives Gewebe wesentlich aktiver ist als fibrotisches und nekrotisches. In histologisch positiven Arealen wird die Substanz bis zu 80% gespeichert, in gesundem Gewebe nur bis zu

5%. Da die Ausscheidung über die Leber und den Intestinaltrakt erfolgt, ist diese Untersuchung besonders geeignet zur Darstellung mediastinaler und cervikaler Lymphknotengruppen. Edwards und Hayes, 1969, berichteten als erste über die Ablagerung des Isotops speziell in Lymphomen und anderen nicht osär bedingten Tumoren. Haubold fand Radioaktivitätskonzentrationen in lymphonodulären Affektionen im Rahmen einer Lymphogranulomatose, in Lymphknotenmetastasen solider Tumoren und in affizierten Lymphknoten bei Morbus Boeck.

3.7. Leber- und Milzszintigramm

Ein Leberszintigramm wird mit Technetium 99-sulfid-colloid, ein Milzszintigramm mit ^{59}Fe oder ^{51}Cr angefertigt. Die Substanzen werden intravenös injiziert. Nach Milder et al. (1973) sind die Untersuchungsergebnisse nicht sehr aussagekräftig und erkrankungsspezifisch: die zu beobachtenden Füllungsdefekte und Sprenkelungen seien keine sicheren Zeichen für einen Befall im Rahmen einer Lymphogranulomatose. Eine Hepatomegalie sei häufiger mit nicht spezifischen Faktoren vergesellschaftet als mit einem Tumor. Ein Szintigramm habe dieselbe Wertigkeit

wie eine klinische Untersuchung und die Leberfunktionswerte, bzw. -teste. Ein Milzszintigramm sollte nur zur Größenbestimmung benützt werden, die klinisch nicht immer ganz einfach sei. Beide Untersuchungen seien nur zur groben Orientierung geeignet.

3.8. Ultraschalltechnik:

Hierbei können alle Lymphknoten sichtbar gemacht werden, die im Durchmesser nicht kleiner als 1,5cm sind. Trotz der Einfachheit dieser Methode wird sie wohl kaum die Röntgenlymphographie ablösen, da zwar eine Lymphknotenvergrößerung festgestellt, aber nicht zwischen tumor- und entzündungsbedingt unterschieden werden kann.

3.9. Knochenmarksbiopsie

Eine Knochenmarksbiopsie ist indiziert, wenn die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum erhöht ist, röntgenologisch oder szintigraphisch der Verdacht auf einen Knochenbefall geäußert wurde, ein Stadium III oder IV vorliegt oder eine Anämie oder Pancytopenie auftritt.

3.10. Explorative Laparotomie

Diese Methode hat in den letzten Jahren einen wichtigen Platz in der Diagnostik eingenommen. Hierbei werden nach Durchführung einer Splenektomie alle klinisch und röntgenologisch suspekten Lymphknoten so weit wie möglich entfernt und eine Keil- oder Nadelbiopsie mit der Menghini- bzw. Vim-Silverman-Nadel aus der Leber entnommen. Manche Untersucher lassen noch am Schluß eine offene Beckenkammbiopsie folgen.

In der Konferenz von Ann Arbor wurde festgesetzt, daß immer eine explorative Laparotomie durchgeführt werden sollte, wenn davon eine schwerwiegende Entscheidung für die nachfolgende Behandlung abhängt. Bei Patienten, denen dieser Eingriff nicht mehr zuzumuten ist, kann als Alternative die Laparoskopie gewählt werden.

Eine Laparotomie ist indiziert bei einem vermutlichen Leberbefall, einem suspekten Lymphangiogramm oder einer Splenomegalie. Aber auch während einer bereits bestehenden Behandlung

kann eine Laparotomie indiziert sein, wenn sich das Lymphangiogramm plötzlich verändert, eine Hepato- oder Splenomegalie auftritt oder der Patient einen Rückfall erleidet. Nach De Vita's Auffassung muß die Indikation sehr streng gestellt werden (1971), da eine explorative Laparotomie nur aus diagnostischen Erwägungen heraus durchgeführt werde und nicht aus lebensbedrohlichen; dafür sei es doch ein recht großer Eingriff. Eine Laparoskopie bringe sehr ähnliche Ergebnisse und sei auch für den Patienten viel schonender. Dem stehen andere Untersuchungsergebnisse entgegen, aus denen hervorgeht, daß eine Milzpunktion niemals den Aussagewert besitzt wie die Herausnahme des ganzen Organes, da es zum Teil mikroskopisch kleine Herde sind, die nur durch Zufall bei der Punktion mit-erfaßt werden können. Außerdem fehlt die Inspektion des Bauchraumes und der Lymphknoten. Gemäß einer Studie der Stanford University Medical Center, bei der seit Juli 1968 jeder unbehandelte Patient einer explorativen Laparotomie zugeführt wurde (Glatstein, Kadin und Dorfman), war bei einer normalgroßen Milz und einem unauffälligen Lymphangiogramm das Risiko eines abdominalen Befalls recht klein; es stieg jedoch gewaltig bei einer Milzvergrößerung und/oder einem suspekten Lymphangiogramm. Bei der histologischen Untersuchung war jede dritte normalgroße Milz pathologisch verändert. Mit einem Leberbefall war bei einem lokalisierten Morbus Hodgkin in 0,5%, bei einem abdominellen Befall in 20% zu rechnen.

Auch heute noch gibt es viele Stimmen, die vor einer Milzentfernung warnen, da diese zu einer Verringerung des RHS und zu einer zusätzlichen Schwächung der immunologischen Abwehr führe. King und Schumacher (1952) berichteten über eine ansteigende Incidenz schwerer Infektionen speziell bei splenektomierten Kindern. Pneumococcensepsis und Meningitis standen dabei an erster Stelle wie auch aus anderen Arbeiten hervorgeht, die oft tödlich endeten. Waren die Kinder jünger als vier Jahre oder genau vier Jahre alt, so lag die Mortalität bei 8,1%; die älteren hatten nur noch eine Sterberate von 3,3% (Eraklis, Kevy, Diamond und Gross, 1967). Gerade im Kindesalter besitzt das RHS einen großen immunologischen Effekt, dessen Volumen

durch die Milzentfernung merklich vermindert wird. Bei zugrundeliegendem Leiden kann der Rest des RHS noch so schwinden, daß das Risiko steigt. Für die Erwachsenen negieren die meisten Untersucher ein zunehmendes Risiko. Donaldson et al. (1972) berichteten über 494 Splenektomierte, von denen 238 einen Morbus Hodgkin hatten. Von allen zusammen bekamen 35 eine Bakteriämie; 12 davon waren Lymphogranulomatosepatienten (rund 5%). Alle fünf Pneumokokkeninfektionen, die vorkamen, waren unter diesen 12 Patienten zu finden. Da das zunehmende Infektionsrisiko bei Kindern allgemein gesichert und belegt ist, muß die Indikation in jüngeren Jahren sehr streng gestellt werden. Bei Erwachsenen sind die Auffassungen weiterhin geteilt.

AISENBERG POSTULIERT FOLGENDE INDIKATIONEN: (TAB.6)

- 1) 50 Jahre, mit Fieber, Nachtschweiß, Frösteln
- 2) Palpable Milz
- 3) Positives Lymphangiogramm
- 4) oder zwei der folgenden:
 - suspektes Lymphangiogramm
 - Splenomegalie unter Bestrahlung
 - palpable Leber
 - erhöhte alkal. Phosphatase
 - mischzelliger oder lymphocytenarmer Typ

4. THERAPIE

Eine geeignete Therapie ist die Funktion des Krankheitsstadiums. Im Therapieplan haben die Strahlen- und die Chemotherapie ihren festen Platz. Das Stadium I bis IIIA ist die Domäne der Strahlentherapeuten geworden; disseminierte Stadien wie IIIB und IV obliegen der Chemotherapie (Tabelle 7).

DIE THERAPIE DER VERSCHIEDENEN STADIEN

[AUS PIRO ETAL., CURRENT THERAPY, 1976]

(TAB. 7)

Stad. IA, IIA, II_EA: Ausgedehnte Feldbestrahlung aller Lk. über dem Zwerchfell und unterhalb bis zur Bifurcatio aortae

Stad. IIIA, III_SA, III_{SE}A: Totale Lymphknotenbestrahlung

Stad. IB, IIB, II_EB: Entweder totale Lymphknotenbestrahlung oder ausgedehnte Feldbestrahlung (Mantel- und paraaortales Feld), gefolgt von Chemotherapie

Stad. IIIB, III_SB: Chemotherapie oder totale Lymphknotenbestrahlung mit Chemotherapie

Stad. IVB, IVA: Chemotherapie, palliative Bestrahlung der Tumormassen

4.1. Strahlentherapie

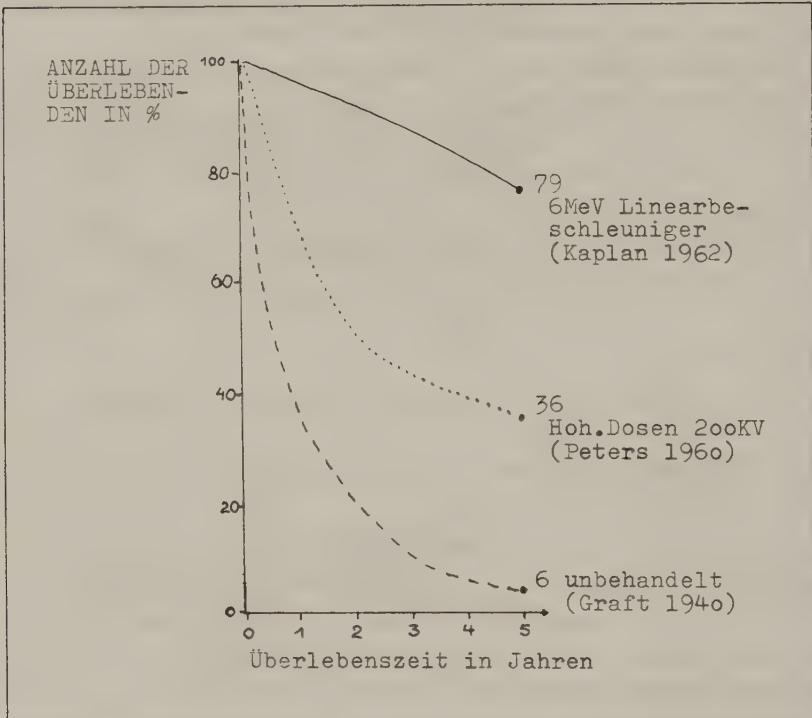
4.1.1. Strahlenart und -dosis

Von Pusey wurde 1902 zum ersten Mal die Bestrahlung in die Behandlung aufgenommen mit vorwiegend palliativem Effekt. Über die Bestrahlung mit hohen Dosen einer 200 KV- Spannung kam 1962 durch Kaplan der entscheidende Wendepunkt in diese Therapiemöglichkeit: die Megavolttherapie, bei der Spannungen von 4-8 MeV mittels Linearbeschleuniger, Betatron oder ⁶⁰Telekobaltbomben erzeugt werden (Abbildung 12). So ist dem Therapeuten ein Mittel in die Hand gegeben worden, hohe kontrollierte Strahlendosen mit tumorabtötender Wirkung auf große Gewebesfelder zu bringen, ohne Komplikationen fürchten zu müssen, die eine solche Strahlenmenge bei niedriger Voltage hervorgebracht hätte. Aufgrund des Wissens, daß die Erkrankung gewöhnlich unifokal beginnt und sich mit kalkulierbarer Gesetzmäßigkeit innerhalb des Lymphsystems ausbreitet, wobei sie über eine längere Zeit systembegrenzt bleibt, ist eine weite Feldbestrahlung, sogar mit "prophylaktischer" Einbeziehung zwei Drittel oder aller übrigen Lymphknoten, die Methode

der Wahl.

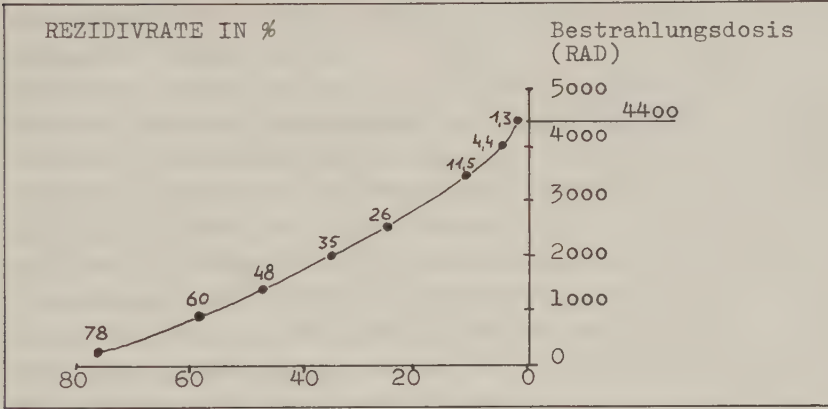
ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STRAHLENDOSIS

(Abb. 12)



Bei den Untersuchungen Kaplans stellten sich in Abhängigkeit von der Strahlendosis Rezidivraten ein wie aus Abbildung 13 ersichtlich. Demzufolge werden üblicherweise die befallenen Regionen mit einer Dosis von 4000 rad innerhalb von 4 bis 4,5 Wochen behandelt. Lymphknoten, die massiv befallen sind oder sich nur recht langsam zurückbilden, ebenso beim Vorliegen eines mischzelligen oder lymphocytenarmen Typs - beide Formen sind wesentlich rezidivfreudiger - , werden mit 500 rad mehr bestrahlt. Nicht befallene Bezirke erhalten eine Dosis von 3600 rad über 3,5 bis 4 Wochen.

RELATION DER REZIDIVRATE ZUR BESTRAHLUNGSDOSIS (Abb.13)



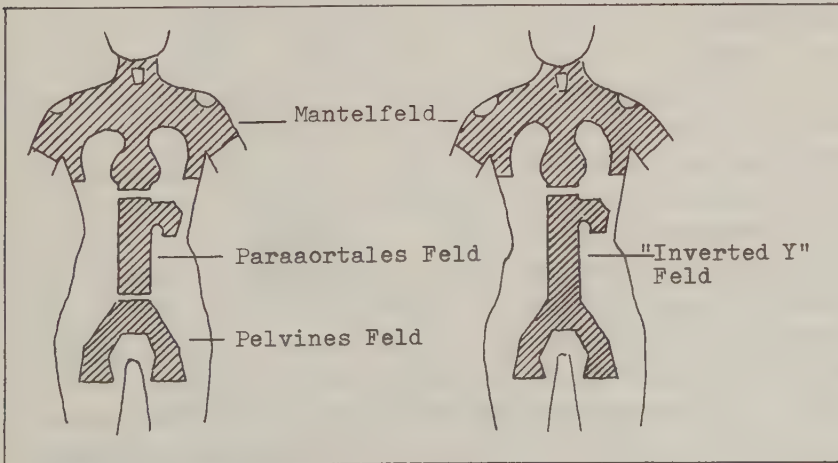
4.1.2. Techniken

Technisch gibt es zwei verschiedene Verfahren der Feldereinteilung.

- 1) Bei der Satellitentechnik, der gebräuchlicheren von beiden, wird das gesamte Lymphsystem in drei Bestrahlungsregionen ein-

SATELLITENTECHNIK

(Abb.14)



teilt: ein Mantel-, ein paraaortales und ein pelvines Feld, wobei die letzten beiden oft zum "inverted Y"-Feld zusammengefaßt werden. Alle drei Regionen werden durch ein anteriores und ein posteriores Feld bestrahlt. Das Mantelfeld schließt alle cervikalen, supra- und infraclavikulären, axillären und mediastinalen Lymphknoten ein, wie auch den Lungenhilus unter Bleiabdeckung der übrigen Lunge und des Herzens. Das paraaortale Feld beinhaltet die paraaortalen Lymphknoten bis hinunter zur Aortenbifurkation und den Milzhilus. Das pelvine Feld schließlich umfaßt alle pelvinen, iliakalen und femoralen Lymphknoten. Die Felder müssen mit großer Umsicht aufgebaut werden, um ein Überlappen, was zu Überdosierungen in den betreffenden Gebieten führen würde, und ebenso eine Lückenbildung zu vermeiden, die mit einer höheren Rezidivrate verbunden wäre.

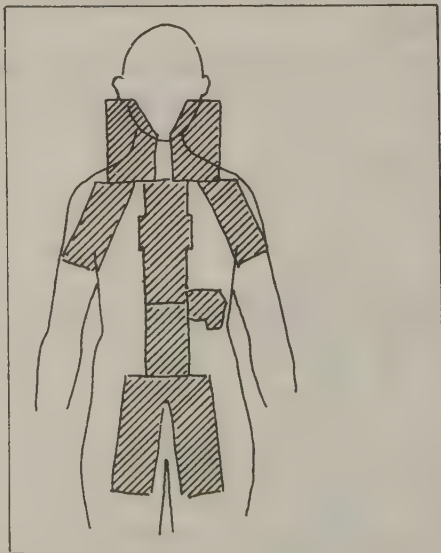
2) Bei der additiven Einzelfeldtechnik werden das Mantel-, paraaortale und pelvine

Feld noch in mehrere kleinere Bezirke unterteilt (Muss-hoff, 1974). Innerhalb dieser Abschnitte werden die Einzelfelder bei unveränderter Lage der Strahlenquelle (Fokus) und des Patienten durch eine Rotation des Strahlerkopfes fugenlos aneinandergereiht. Der Strahlerkopf wird gegenüber dem Patienten erst bei Übergang von einem Bestrahlungsabschnitt zum nächsten verlagert.

Mit der Bestrahlungstherapie waren gute Erfolge zu ver-

zeichnen: Rezidiv- und beschwerdefrei waren über fünf Jahre nach Aussagen Kaplans 85% bis 90% aller Patienten im Stadium I und II und 70% im Stadium IIIA.

EINZELFELDERMETHODE (ABB.15)



4.1.3. Nebenwirkungen

Unter den unerwünschten Nebenwirkungen, die trotz sorgfältiger Bleiabschirmung auftreten können, unterscheidet man Früh- und Späterscheinungen.

Während der Behandlung klagen viele Patienten über Müdigkeit, bei der Mantelfeldbestrahlung besonders über Mundtrockenheit; Pharyngitis, Ösophagitis mit Dysphagie sind nicht selten und verschwinden gewöhnlich nach Gabe von 2000 rad, wenn das Larynxblei in das Feld eingefügt wird. Übelkeit und Erbrechen sind häufige Symptome beim Mantel- und paraaortalen Feld, Diarrhoe tritt regelmäßig bei Beckenbestrahlung auf. Jedes akute Symptom kann durch Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung für einige Tage sofort zum Verschwinden gebracht werden. Eine Leukocyto- oder Thrombocytopenie, die ihren niedrigsten Stand bei der Beckenbestrahlung erreicht, zwingt oft zu einer Therapiepause. Bei der Mantelfeldbestrahlung können die Haare über dem Hinterkopf ausgehen.

Unter den spät auftretenden Komplikationen, nach Wochen oder Monaten, steht die Pneumonitis an erster Stelle. Trockener Reizhusten, Dyspnoe, leichte Fieberentwicklung mit deutlicher Markierung der pulmonalen Gefäße im Röntgenbild sind meist die ersten Anhaltspunkte. Durch eine Infektion kann das Bild noch kompliziert werden. Letale Ausgänge sind selten. Nach Milzbestrahlung tritt häufig eine Schädigung der linken Niere und des linken Lungenunterlappens auf. Auch eine Atrophie des linken Leberlappens kann beobachtet werden. Byhardt et al., 1975, berichtete über das Auftreten eines Pericardergusses bei Mantelfeldbestrahlung; teils waren diese Patienten beschwerdefrei, teils zeigten sie die typischen Symptome einer akuten Pericarditis. Selten kommt es zu einem Lhermitte's Syndrom, das durch eine Myelitis hervorgerufen wird mit Taubheit und Kribbeln in Rumpf und Extremitäten. Durch überlappende Felder ist die Gefahr einer Querschnittsmyelitis gegeben. Ungleichmäßiger Speichelfluß bringt manchmal einen rapiden Zahnverfall mit sich. An die Möglichkeit eines Hypoparathyreoidismus muß gedacht werden. Glatstein et al. (1971) beschrieb fünf Fälle eines Myxödems.

4.1.4. Oophoropexie

Spermareduktion ist selten, da durch Bleiabkapselung die Hoden meist ausreichend geschützt sind. Viel gefährdeter sind die Ovarien der Frau, da sie den iliakalen Lymphknoten unmittelbar benachbart sind und eine Bestrahlung mit 3500 rad bereits eine Sterilisation bedeuten würde. So ist man dazu übergegangen bei Frauen in noch gebärfähigem Alter die Ovarien zu verlegen, was durch die Länge der Ligamenta auch ohne Weiteres möglich ist. Bei dieser sogenannten Oophoropexie werden die Ovarien in die Mittellinie verlagert, an der Uterusvorder- oder -hinterwand fixiert und mit einem strahlenundurchlässigen Material markiert, um ihre Lage genau zu orten und durch Bleiabdeckung schützen zu können. Nur wenige Operateure bevorzugen die seitliche Verlagerung in die Fossae iliacae. Nach Baker et al., 1972, kam es nach einer Oophoropexie bei circa 50% der Patientinnen wieder zu einer normalen Menstruation und in einem Fall sogar zur Geburt eines normalen Kindes sechs Jahre nach Therapiebeginn (Stadium IIIA).

4.2. Radionuklidtherapie

Als Zusatzbehandlung, überwiegend bei retroperitonealen Lymphknotenaffektionen ist seit Jahren die endolymphatische Radionuklidtherapie in Gebrauch, die weder eine nachfolgende Strahlen- oder Chemotherapie beeinträchtigt. Chiappa, Seitzman und Ratti benutzten zur Durchführung dieser Therapie ^{135}J -Lipiodol. Da diese Substanz jedoch sowohl β - als auch γ -Strahlen aussendet und damit nicht so effektiv ist, fügte Vecchietti dem Lipiodol noch den energiereichen β -Strahler ^{32}P -tri-n-octyl-Phosphat hinzu. Da β -Strahlen nur eine begrenzte, energieabhängige Reichweite von circa 4 bis 8mm besitzen, ist für eine gute Wirksamkeit Voraussetzung, daß die Lymphknotenaffektionen nicht allzu groß sind und noch eine ausreichende homogene Speicherungsfähigkeit besitzen, die im Verlauf der Erkrankung immer mehr abnimmt. Deshalb sind nur Patienten geeignet, die im Lymphknotenszintigramm keine gröberen Ausfälle aufweisen. Direkt ins Lymphsystem appliziert kommt am unmittelbaren Ort der Erkrankung eine Strahlendosis von 4000 bis 5000 rad, in

manchen Fällen sogar bis zu 10 000 rad zur Wirkung. Die Radionuklide werden in den regionären, bei Überschreitung der Speicherkapazität in den mehr proximal gelegenen Lymphknoten gespeichert. Via Ductus thoracicus gelangen sie allmählich in die venöse Blutbahn, werden in der Lunge abgelagert und mit einer HWZ von vier Tagen abgebaut. Innerhalb von 12 Wochen können alle erfaßten Lymphknoten bis auf 20% ihres vorherigen Volumens verkleinert werden (Lange et al.); im Endzustand sind die Lymphknoten fibrosiert (Scheurlen et al.). Eine percutane Bestrahlung muß meist dennoch angeschlossen werden, da trotz anfänglich recht guter Rückbildungstendenz mit Rezidiven zu rechnen ist. Kraut et al. berichteten über die Behandlung von Patienten im Stadium IV mit Leberbefall mittels Kombination von Hochvolttherapie und Isotopentherapie mit Radiogold. Es resultierten langjährige Vollremissionen, in zwei Fällen sogar mit einer Überlebenszeit von über fünf Jahren. Da sich ^{32}P -tri-n-octyl-Phosphat bevorzugt in den gesunden Lymphknoten ablagert und nur vermindert in den systemerkrankten, ist die genaue Dosis nicht a priori voraussehbar, so daß es zu Strahlenbelastungen anderer Organe kommt. Nach Secchi und Severini werden in 2,1% die Leber, in 1,24% die Milz, in 0,93% die Schilddrüse und in 25% die Lunge belastet. Als Nebenwirkung tritt bei Frauen in 14% eine Amenorrhoe auf. Nekrotische Leberveränderungen und eine respiratorische Insuffizienz aufgrund einer diffusen Strahlenfibrose sind selten; hämolytische Krisen und geringe passagere Lymphocyten-depressionen kommen gelegentlich vor.

4.3. Chemotherapie

Bei den disseminierten Stadien IIIB und IV kommt als erster Behandlungsschritt eine Systemtherapie mit Chemotherapeutica zur Anwendung. Dabei haben sich einige Cytostatica als ganz besonders wirksam herauskristallisiert.

4.3.1. Einzelne Substanzen

1) Alkylierende Substanzen:

a) NITROGEN MUSTARD - Bei diesem Molekül (Abbildung 16)

kann sich jede der beiden Chloräthylgruppen mit Guanin verbinden und so Kreuzverkettungen zwischen den Komplementärsträngen der DNS bilden;

ähnliche Effekte

vermag es auch an anderen Proteinen zu verursachen

(Ross, 1962). In

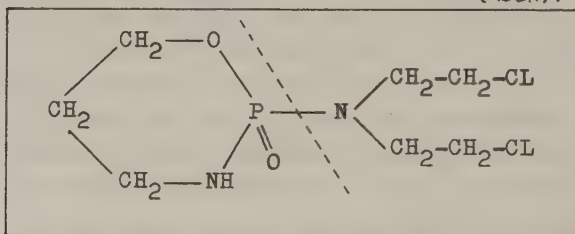
Lösung ist es in-

stabil und bei paravenöser Verabreichung stark gewebsschädigend. Üblicherweise injiziert man monatlich eine Dosis von 15 mg/m^2 . In 60% ist mit Voll- und Teilremissionen über eine Zeitdauer von 36 Wochen zu rechnen. Als Nebenwirkungen können Nausea, Erbrechen, Anorexie, Kopfschmerzen und Haarausfall auftreten.

b) CYCLOPHOSPHAMIDE - Diese Substanz, die wesentlich gewebsfreundlicher ist, wird erst im Blut und innerhalb des Tumors aktiv. Neoplastische Zellen sind reich an Phosphatasen,

STRUKTURFORMEL DER CYCLOPHOSPHAMIDE

(Abb.17)

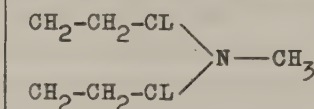


welche die Phosphamidgruppe des Moleküls abspalten können; das dadurch freigesetzte Radikal reagiert dann biochemisch genauso wie Nitrogen mustard (Abb. 17).

Bei einer Monotherapie werden wöchentlich 350 bis 550 mg/m^2 intravenös verabreicht. Bei etwa 55% der Patienten treten Remissionen auf mit einer Dauer von 32 Wochen. Nausea, Erbrechen und Anorexie kommen häufig vor. Der Alopecie begegnet man öfters als beim Nitrogen mustard. Nicht selten kommt es zu einer hämorrhagischen Cystitis mit Fibrose und Teleangiectasien im Blasenbereich (Johnson und Meadows, 1971). Fairley et al. meinen, daß diese Nebenwirkung nach pelviner Bestrahlung wesentlich häufiger aufträte. Über eine Störung der Spermatogenese

STRUKTURFORMEL DES NITROGEN MUSTARD

(Abb.16)



mit Azoospermie unter Verlust der Keimzellen bei erhaltenen Sertolizellen berichteten Uldall et al. (1972). Der FSH-Spiegel sei markant erhöht bei normalem LH- und Testosteronspiegel. Eine Leukopenie ist nicht selten.

2) Vincaalkaloide:

Zu ihnen gehören das Vincristin und das Vinblastin. Sie blockieren die Synthese der DNS und RNS, indem sie den Einbau des Thymidins und Uridins in die jeweilige Kernsäure hemmen (Plagemann, 1970). Durch einen Effekt auf die mikrotubuläre Struktur der Teilungsspindeln inhibieren sie die Metaphase und rufen auch bei den Knochenmarkszellen mitotische Abnormitäten hervor (Kundel und Neis, 1965). Vom Vinblastin gibt man wöchentlich 4,5 bis 7,5mg/m² und vom Vincristin 0,7 bis 1,0mg/m² intravenös. Mit einer Remission, die circa 34 Wochen anhält, kann man bei 75% der Patienten rechnen. Bezüglich der Nebenwirkungen bestehen zwischen den beiden Vertretern der Gruppe der Vincaalkaloide erhebliche Unterschiede. Vinblastin ist stark myelosuppressiv, so daß eine Pancytopenie manchmal zum Wechsel des Medikamentes oder zur Dosisreduktion nach einer Therapiepause zwingt. Vincristin (Oncovin) hingegen besitzt nur eine minimale Wirkung auf das Knochenmark; bei ihm wird eine andere Nebenwirkung gravierend, und zwar die neurotoxische. Paraesthesien, Hypaesthesien, Obstipation, Verlust der Sehnenreflexe, Schwäche der Beinmuskulatur und schmerzhafte Myopathien werden beobachtet. All diese Erscheinungen brauchen nicht zum Absetzen des Mittels zu führen. Die Polyneuropathie ist reversibel; jedoch ist dazu eine sehr lange Zeit notwendig. Bei ausgeprägten Lähmungen muß die Medikation reduziert, in vielen Fällen sogar abgebrochen werden.

3) Procarbazine:

Procarbazine (Natulan) hemmen die Mitose und führen zu Chromatidenbrüchen; damit weist diese Substanz zugleich eine teratogene, carcinogene und immunsuppressive Wirkung auf (Kelley et al., 1964). Kreis et al. wiesen eine hemmende Wirkung auf die Synthese der DNS, RNS und anderer Proteine nach. Täglich müssen 75 bis 150mg/m² oral zugeführt werden. In 60% der Fälle kommt es zu einer über 12 Wochen dauernden Remission.

Nausea und Erbrechen werden beobachtet.

4) Nitroso-Harnstoffe:

Sie stellen eine relativ neue Verbindung in der Lymphogranulomatosebehandlung dar. Sie wirken ähnlich wie die alkylierenden Substanzen und können außerdem noch Dank ihrer lipidophilen Eigenschaften gut durch die Blut-Hirnschranke penetrieren. Am besten wirksam ist das BCNU (1,3bis 2-Chloräthyl-1-Nitrosoharnstoff), von dem 150 bis 250mg/m² intravenös in einem Abstand von 4 bis 6 Wochen verabreicht werden. 70% der Patienten sprechen gut darauf an. Eine komplette Remission allerdings ist mit 4% höchst selten. Es hat aber trotz allem eine erstaunliche subjektive Wirkung auf alle symptomatischen Beschwerden: dies ist im Stadium der Resistenz gegenüber allen übrigen Mitteln sehr wertvoll. Als Nebeneffekt sind Nausea, Flush, Erbrechen und starke Myelosuppression zu verzeichnen.

5) Adriamycin:

gehört zu den Antibiotica (*Streptomyces peucetius*). Die Wirkweise ist noch unbekannt, vielleicht greift es an der DNS-Synthese an. Alle drei Wochen sollen 60mg/m² injiziert werden. In 30% der Fälle tritt eine Remission ein, die jedoch nur von kurzer Dauer ist.

6) Bleomycin:

ist ein Antibioticagemisch aus *Streptomyces verticillis*. Es hemmt die DNS-Synthese und verursacht eine DNS-Strangspaltung (Tobey, 1972). Täglich appliziert man 0,1 units/Kg oder wöchentlich 0,5 units/Kg. Bei 45% aller Patienten tritt eine 13 Wochen andauernde Remission auf. Als Nebenwirkungen werden febrile Reaktionen, Hautveränderungen, Alopexie und in 3 bis 16% eine interstitielle Lungenfibrose beobachtet.

7) Steroide:

bewirken einen Rückgang der Lymphadenopathie und der Hepatosplenomegalie. Ein Pleuraerguß und Odeme können damit zum Verschwinden gebracht werden, und das Hämoglobin steigt an. Grundsätzlich sind die Steroide besonders hilfreich bei vielen symptomatischen Erscheinungen. Durchschnittlich werden 40mg/m² täglich oral zugeführt. In 66% kommt es zu Remissionen, die im Höchstfall jedoch nicht länger als zwei Monate andauern.

An die Gefahr eines Cushing-Syndroms, eines Diabetes mellitus, einer Hypertension oder einer Osteoporose muß gedacht werden.

Eine Monotherapie wird heute nur noch selten verwendet; bei Begleiterkrankungen und Unverträglichkeiten kann sie jedoch indiziert sein. Man beginnt dann meistens mit einer alkylierenden Substanz und therapiert bis eine Remission, eine exzessive Intoxikation oder ein Rückfall eintritt. Bei einem Rückfall wechselt man auf ein anderes Mittel über. Dabei ist wichtig zu wissen, daß Vinblastin und Vincristin nicht kreuzresistent sind.

4.3.2. Wirkstoffkombinationen

Eine Kombination von chemotherapeutisch wirksamen Substanzen unterschiedlicher Struktur und differenten Angriffspunkten im Zellcyclus und Zellstoffwechsel, die eine gesteigerte Tumorzellabsterberate, eine Verzögerung der Resistenzentwicklung und eine Toxizitätsverminderung bedingen, ist der Behandlung mit nur einem einzigen Cytostatikum eindeutig überlegen. Die besten Erfolge waren bisher mit dem von De Vita konzipierten Behandlungsschema, dem sogenannten MOPP-Schema, zu verzeichnen (Tabelle 8).

GEGENÜBERSTELLUNG DES MOPP-SCHEMAS UND EINZELNER SUBSTANZEN

(TAB.8)

MEDIKAMENTE	REMISSION (%)	ZEITDAUER DER REM. (Wochen)
Nitrogen mustard	60	36
Cyclophosphamid	55	32
Vinblastin	75	34
Procarbazin	60	12
Bleomycin	45	13
BCNU	50	17
Steroide	66	--
MOPP-Schema	81	183

Das MOPP-Schema besteht aus einer Zusammensetzung von Nitrogen mustard, Vincristin (Oncovin), Prednison und Procarbazin. Alle Mittel werden simultan verabreicht in einem 14tägigen Cyclus, dem eine Therapiepause von ebenfalls 14 Tagen folgt, in der sich das Immunsystem weitgehend wieder erholen soll (Tabelle 9). Zu jedem Behandlungsablauf gehören mindestens sechs solcher Cyclen, auch wenn eine komplette Remission schon vorher eingetreten ist. Manchmal sind aber auch neun oder zwölf dieser Cyclen vonnöten, um eine komplette Remission hervorzurufen, da es Formen gibt, die langsamer ansprechen.

THERAPIECYCLUS NACH DE VITA

(TAB. 9)

(Dosisangabe in mg/m ²)	1.	2.-7.	8.	9.-14.	14.-28.Tag
Nitrogen mustard (i.v.)	6	-	6	-	-
Vincristin (i.v.)	1,4	-	1,4	-	-
Procarbazin (oral)	100	100	100	100	-
Prednison (oral)	40	40	40	40	-

MVFP-Schema: eine britische Untersucherguppe (Nicholson et al., 1970) ersetzte das Vincristin durch Vinblastin, um neurologische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Behandlungsergebnisse dieser Kombination stimmten mit denen des MOPP-Schemas völlig überein. Am Cyclus selbst ändert sich dadurch nichts; es wird nur statt des Vincristins am 1. und 8.Tag 6mg/m² Vinblastin verabreicht.

COPP-Schema: hierbei wird Nitrogen mustard durch 650mg/m² Cyclophosphamid (Endoxan) ersetzt.

Das MOPP-Schema führt im Stadium IIIB und IV bei 60 bis 80% der Patienten zu einer Vollremission mit einer mittleren Remissionsdauer von 36 Monaten. 65% überleben das erste Jahr, 50% das zweite und 40% können Remissionen über sieben bis zu zehn Jahren haben. 16- bis 20jährige und alte Patienten haben nur eine mittlere Remissionsdauer von 26 Monaten; das bedeutet, sie ist ein Jahr kürzer als bei allen übrigen Erwachsenen. Die Rezidivquote nach kompletter Remission ist bei Beteiligung der verschiedenen Organe recht unterschiedlich. So kommt es

bei einer Knochenbeteiligung in 62%, bei Befall der Lunge in 20%, der Leber in 18% und des Skelettes und der übrigen Gewebe in 20% zu Rezidiven. Patienten mit einer B-Symptomatik haben zwar dieselben Remissionsquoten, ihre Dauer ist jedoch um 50% verkürzt. Auch bei einem Rückfall nach einer kompletten Remission, die durch ein anderes Cytostatikum erlangt wurde, kann bei 67% unter dem MOPP-Schema eine erneute Remission erreicht werden.

Bei den verschiedenen Schemata sind dieselben Nebenwirkungen zu erwarten wie bei den einzelnen Monosubstanzen. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Blutbildkontrolle und ein neurologischer Status wichtig. Ein Absinken der Leukocyten oder Thrombocyten kann zu einer Behandlungspause oder einer Dosiserniedrigung führen.

4.4. Kombination der Chemo- und der Strahlentherapie

Wie aus dem Therapieplan (Tabelle 7) ersichtlich, der nur als grobe Richtlinie gilt, da die Therapie im Einzelnen noch vom Therapeuten individuell modifiziert werden kann, wird beim Auftreten einer B-Symptomatik die Strahlentherapie gern noch mit einer Chemotherapie kombiniert.

Tritt in den Stadien I bis IIIA ein Rezidiv außerhalb der schon bestrahlten Areale auf, so wird meist erneut bestrahlt, gegebenenfalls mit Erweiterung zur totalen Lymphknotenbestrahlung. Liegt das Rezidiv innerhalb der schon bestrahlten Region, so wird man eine Chemotherapie folgen lassen.

Beim Auftreten lokaler Komplikationen wie Vena-cava-superior-Syndrom, Tracheakompression durch mediastinale und paratracheale oder Ureterkompression durch paraaortale Adenopathie richtet sich die Behandlung nach dem Ausbreitungsstadium der Erkrankung. Ein lokalisiertes Stadium erfordert eine angemessene Bestrahlungstherapie, wobei die zusätzliche Gabe einer alkylierenden Substanz die Geschwindigkeit der Tumormassenschrumpfung erheblich beschleunigt. Bei bereits bestehender Chemotherapie wäre eine Bestrahlung der Lymphknotenkonglomerate indiziert.

Bei einer Rückenmarkskompression durch Wirbelkörperzusammen-

sinterung wäre eine Dekompression durch Laminektomie gefolgt von lokaler Bestrahlung das Mittel der Wahl.

Ein Pleuraerguß wird frühzeitig meist durch Lymphabflußverlegung im Mediastinum hervorgerufen, der nach regelrechter Bestrahlungstherapie resorbiert wird. Als Spätsymptom weist er in vielen Fällen auf eine pleurale Beteiligung hin. Eine cytologische Untersuchung des Punktates auf Hodgkinzellen sollte immer erfolgen. Bei positivem Ausfall sollte nach Abpunktion intrapleural eine alkylierende Substanz installiert werden.

Eine Coombs'positive hämolytische Anämie spricht recht gut auf die Gabe von Prednison an.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Strahlen- und Chemotherapie viel Gutes gebracht haben. Nach früheren Statistiken betrug die durchschnittliche Überlebenszeit unbehandelter Patienten nur 18 Monate. Heute haben nach Kaplan (1973) 80% aller Patienten im Stadium I und II, 60% im Stadium III und 40% im Stadium IV eine Überlebenszeit von mindestens fünf Jahren. Damit haben alle Stadien zusammen eine Fünfjahresüberlebenszeit von 65 bis 75%.

4.5. Behandlungsprobleme bei Kindern

Beide Behandlungsmethoden können eine ausgeprägte Myelosuppression verursachen, die das Risiko foudroyant verlaufender Infektionen in sich birgt; zum anderen führen sie in 3% zum Auftreten eines Zweittumors. Mit der zunehmenden Lebensdauer und dem größeren Anteil an "geheilten" Fällen steigt auch die Gefahr einer Zweitneoplasie. Begleitende Leukosen sind im Zunehmen begriffen, vorwiegend die myeloische. Bei der Untersuchung eines Patientenkollektivs, das nach intensiver Strahlentherapie mit dem MOPP-Schema behandelt wurde, und zwar beide Methoden innerhalb von 12 Monaten, betrug die Zweittumorenrate sogar 13,6%.

Die Frage der Zweitneoplasie ist besonders bei der Therapie von Kindern relevant. So ist man in vielen Kliniken bestrebt, möglichst die alkylierenden Substanzen und das Procarbazin, beiden wird eine hochgradige canzerogene Fähigkeit zugeschrie-

ben, aus der Therapie zu verbannen. Erste Schritte wurden dazu bereits gemacht durch die Anwendung des OPPA-Schemas unter Ersetzung des alkylierenden Mittels durch Adriamycin: Oncovin, Prednison, Procarbazin und Adriamycin. Es kam zu ähnlichen Ergebnissen wie beim MOPP-Schema.

Darüber hinaus sind bei Kindern neben den negativen Auswirkungen, die auch beim Erwachsenen auftreten können, die für einen noch wachsenden Organismus wachstumshemmenden Effekte, die Möglichkeit eines Hypothyreoidismus oder einer Gonadenschädigung problematisch. Momentan laufen viele Studien, um das Risiko von Spätschäden zu verringern. Bei lokalisierten Stadien soll eine initiale Chemotherapie mit einer anschließenden Bestrahlung kombiniert werden. Dadurch erhofft man die erforderliche Gesamtstrahlenmenge reduzieren zu können.

4.6. Chirurgische Therapie

4.6.1. Lymphknotenexstirpation

Yates und Bunting (1917) führten die Lymphknotenexstirpation in die Therapie ein. Einer ihrer Patienten soll rezidivfrei 16 Jahre gelebt haben. 1940 berichteten Baker und Mann über zwei Patienten, die nach radikaler Lymphknotenentfernung im Cervikalbereich und postoperativer Bestrahlung 10 und 12 Jahre beschwerdefrei gewesen wären. 1951 führten Williams et al. erstmalig eine radikale neck dissection durch. 8,5 Jahre später war der Patient noch ohne Beschwerden. Seit Einführung der Hochvolttherapie haben all diese Techniken ihre Bedeutung verloren und werden kaum noch gehandhabt.

4.6.2. Thoracotomie

Levinsky et al., 1971, berichteten über die Anwendung der Thoracotomie nicht nur als Diagnostikum, sondern auch als Therapeutikum. Einer 21jährigen Frau mit ausschließlich hilärem Lymphknotenbefall wurde in zwei Sitzungen die immens vergrößerten Lymphknotenkonglomerate, die bereits Bronchi, Aorta ascendens und die Art. pulmonalis umklammert hatten, radikal excidiert, als Biopsie und Therapie in einem. Es handelte sich um einen mischzelligen Mediastinaltumor. Eine Bestrahlung des

Mediastinums wurde angeschlossen (mit 4000 rad) sowie eine cytostatische Therapie mit Vinblastin. Das spätere Thoraxbild zeigte überhaupt keine pathologischen Veränderungen mehr. Nach 27 Monaten war die Patientin noch völlig beschwerde- und rezidivfrei. Schon 1967 hatten Bourke et al. ähnliche Fälle beschrieben mit 14 Jahren Überlebenszeit und als beste Behandlung der mediastinalen Form eine Kombination von chirurgischem Vorgehen und Bestrahlung empfohlen.

4.6.3. Explorative Laparotomie

Die Großfeldbestrahlung und die multimedikamentöse Chemotherapie sind für den Patienten trotz der Erfolgchancen keine angenehmen Behandlungsmethoden. Da ihre Wirkung nicht nur gegen das Tumorgewebe gerichtet ist, sondern auch akut krankmachende Effekte auf das gesunde Gewebe ausübt, sogar mit der Möglichkeit einer Oncogenese, gehen in letzter Zeit die Bestrebungen dahin, das Stadium so genau wie möglich zu bestimmen, um alle Therapeutika gezielt einsetzen zu können. So hat die explorative Laparotomie seit ihrer Einführung 1969 durch Glatstein immer mehr Anhänger gefunden.

II. U N T E R S U C H U N G E N A M C H I R U R G I S C H E N K R A N K E N G U T

Im Klinikum Charlottenburg der FU Berlin wurden auf der chirurgischen Abteilung insgesamt 55 Patienten mit Morbus Hodgkin in der Zeit zwischen Dezember 1972 und Mai 1979 laparotomiert. Dabei erfolgte eine Splenektomie mit anschließender Lymphknotenexstirpation (Staging). Die Verlaufsbeobachtung ging bis zum Dezember 1979. Im Durchschnitt wurden 8 Patienten jährlich operiert. Die Zahl der Eingriffe verteilte sich dabei auf die einzelnen Jahre wie aus der Tabelle 10 ersichtlich.

VERTEILUNG DER EINGRIFFE AUF DIE EINZELNEN JAHRE

(TAB. 10)

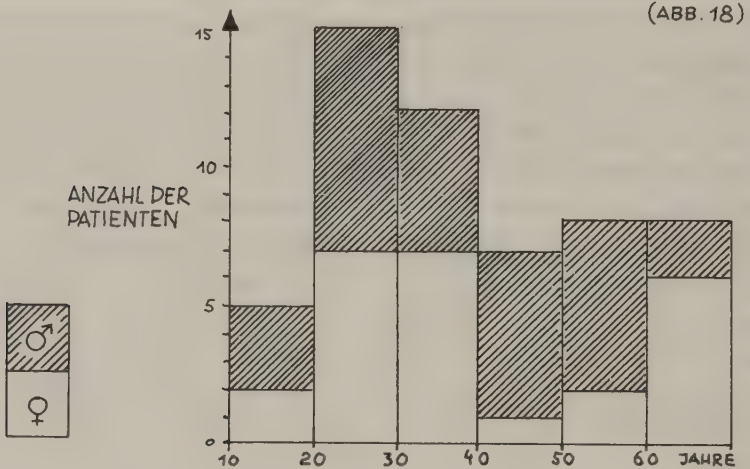
DEZEMBER	1972	_____	2	PATIENTEN
	1973	_____	8	"
	1974	_____	8	"
	1975	_____	16	"
BIS	1976	_____	8	"
	1977	_____	8	"
	1978	_____	2	"
MAI	1979	_____	3	"

1. ZUSAMMENSETZUNG DES KRANKENGUTES

1.1. Alter und Geschlecht

Das gesamte Krankengut setzte sich aus 30 Männern und 25 Frauen zusammen. Die jüngsten Patienten waren 14 und 15 Jahre alt, die ältesten 67 und 68. Ungefähr die Hälfte aller Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Operation zwischen dem 22. und 39. Lebensjahr. Ein zweiter, wenn auch geringerer Gipfel fand sich nochmals zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Bei den Frauen verschob sich der zweite Anstieg deutlich zugunsten der über 60jährigen, hingegen bei den Männern waren mehr die 40- bis 55jährigen betroffen.

GESCHLECHT U. ALTER DER PATIENTEN Z.Z.T.D. OPERATION



	M Ä N N E R	Anzahl		F R A U E N
	15,15,17	3	2	14,16
A	22,26,28,23,22,22,22,23	8	7	29,23,27,25,22,22,23
L	37,35,33,34,36	5	7	37,39,37,35,37,36,36
T	44,48,40,44,41,48	6	1	40
E	55,50,50,54,54,55	6	2	54,59
R	63,67	2	6	63,68,64,66,62,68

1.2. Familiäre Disposition

Für die Wahrscheinlichkeit einer familiären Disposition sprach die Tatsache, daß von 19 Patienten (ca. 35%) wenigstens ein Familienmitglied an einem Neoplasma litt oder bereits daran verstorben war. Bei einem Patienten betraf das Leiden sogar außer seiner Mutter noch beide Großeltern mütterlicher- und väterlicherseits.

1.3. Begleiterkrankungen

8 Patienten (14,5%) hatten eine Tuberkulose in der Familien-

anamnese. 5 Patienten (9%) waren selbst entweder vor der Diagnosestellung oder erneut einige Zeit danach an einer offenen, behandlungsbedürftigen Tuberkulose erkrankt. 7 Patienten hatten eine Hepatitis durchgemacht; Pneumonien, Pyelonephritiden und eitrige Anginen kamen gehäuft vor (Tabelle 11).

BEGLEITERKRANKUNGEN

(TAB.11)

5x	HEPATITIS		
1x	{	HEPATITIS	1x {
		PERICARDITIS	HERPES ZOSTER
		TBC	PLEURITIS
		DIPHTHERIE	4x PYELONEPHRITIS
			1x AKUTE PROLIF. GN
1x	{	HEPATITIS	1x TYPHUS
		OSTEOMYELITIS	2x CHOLECYSTITIS
		PNEUMONIE	1x SCHARLACH
3x		PNEUMONIE	1x MUMPSMENINGITIS
4x		TBC	1x RÖTELN
7x		EITRIGE ANGINA	1x CYSTITIS
1x		REZIDIV.FURUNKUL.	1x GO
	{	SOOR	1x KINDERLÄHMUNG
1x	{	URETHRITIS	

1.4. Immunologische Besonderheiten

Für eine besondere Empfänglichkeit und Empfindlichkeit auf bestimmte Einflüsse in der immunologischen Abwehrsituation sprach auch das Vorkommen von 14 (25,4%) allergisch reagierenden Patienten. Es bestanden Allergien gegen Penicillin (5x), Kontrastmittel (4x), Waschmittel (1x), Jod (2x), Diphenylhydantoin (1x) und gegen Phenacetin und Leukomycin (1x).

Von 49 Patienten, die ihre Primärlokalisation im cervico-thoracalen, bzw. mediastinalen Bereich hatten, waren 17 tonsillektomiert worden, 32 nicht. 11 von den 17 bereits tonsillektomierten erkrankten vor dem 40. Lebensjahr, 6 in späteren Jahren. Bei den 32 Patienten, die diese protektive Barriere noch behalten hatten, wiesen 21 vor dem 40. Lebensjahr die

Krankheitserscheinungen auf und 11 später: ein ähnliches Verhältnis.

1.5. Bisheriger Krankheitsverlauf und Symptomatik

Die Anamnese verlief bei den meisten Patienten ziemlich gleichförmig; sie entdeckten per Zufall am Hals, in der Axilla oder im Inguinalbereich eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, die sich mehr oder weniger rasch vergrößerte. In vereinzelten Fällen waren Vorboten wie Leistungsknick, Abgeschlagenheit oder Hautjucken vorausgegangen, denen aber weiter keine Beachtung geschenkt worden war. Zwei Fünftel der Patienten allerdings wiesen bei Diagnosestellung bereits Allgemeinsymptome auf, die einer B-Symptomatik entsprachen (23 Patienten = 41,8%). In den Anfangsstadien meist nur durch ein Symptom vertreten, bot das fortgeschrittene Leiden ein umfangreiches Erscheinungsbild. Lediglich 3 Patienten gaben einen Alkoholschmerz an (5,4%). Nach der präoperativen Stadieneinteilung zeigten 5 Patienten im Stadium II, 16 im Stadium III und 1 im Stadium IV eine B-Symptomatik. Bei einem Patienten dieser Gruppe wurde die Erkrankung erst intra operationem diagnostiziert. Er war unter dem Verdacht auf einen retroperitonealen Tumor eingeliefert worden.

PRÄOP. STADIENEINTEILUNG IN REL. Z. SYMPTOMATIK (TAB.12)

STADIUM	I	II	III	IV	?
INSGESAMT	7	19	25	3	1
A-GRUPPE	7	14	9	2	-
B-GRUPPE	-	5	16	1	1

1.6. Primärlokalisation

Die bevorzugte Prädispositionsstelle lag mit 70,9% im Cervikalbereich (Tabelle 13). Bei einem Patienten fand sich die Primärlokalisation in einer Tonsille.

Nur bei 7 Patienten schien der Prozeß noch auf eine Lymphknotengruppe begrenzt gewesen zu sein. Bei 25 Patienten (45,4%)

SITZ DER PRIMÄRLOKALISATION

(TAB. 13)

TONSILLE	1x	(1,8%)
CERVIKAL	39x	(70,9%)
AXILLÄR	7x	(12,7%)
MEDIASTINAL	2x	(3,6%)
INGUINAL	5x	(9,0%)
ABDOMINAL	1x	(1,8%)

war das Mediastinum in Mitleidenschaft gezogen, aber bemerkenswerterweise nur bei einem Befall von cervikalen und/oder axillären Lymphknotenstationen, nie nur mit inguinalen kombiniert; dann höchstens wiederum bei einem gleichzeitigen infra- und supradia-

phragmalen Lymphknotenbefall.

1.7. Diagnostik

Bei 30 Patienten (54,4%) wurde die Erkrankung im ersten Vierteljahr diagnostiziert, bei zehn (17,1%) in einem halben Jahr (Tabelle 14). Die längste Zeit von sieben Jahren benötigte man bei einer Patientin, die eine Hautgeschwulst über dem Os frontale hatte, bei deren Probeexcision lediglich atypische Lymphocyten gefunden worden waren. Auch intensive Untersuchungen in den späteren Jahren boten keinen Anhalt für eine Systemerkrankung. Nach sieben Jahren bestrahlte man die Hautgeschwulst und

ZEITRAUM ZW. KRANKHEITSBEGINN U. DIAGNOSESTELLUNG

(TAB. 14)

3 Monate	30 Fälle	fast 2 Jahre	2 Fälle
6 Monate	10 Fälle	fast 3 Jahre	1 Fall
9 Monate	6 Fälle	4 Jahre	1 Fall
12 Monate	4 Fälle	7 Jahre	1 Fall

im Anschluß daran entwickelten sich innerhalb kürzester Zeit Lymphknotenschwellungen im Cervikal-, Axillar- und Inguinalbereich, die histologisch eindeutig dem Bild einer Lymphogranulomatose entsprachen.

51 Fälle wurden durch eine oberflächliche Lymphknotenbiopsie gesichert, einer durch Mediastinoskopie, einer durch Thoracotomie, einer durch Sternalpunktion und einer durch eine Probelaparotomie. Die Probelaparotomie war bei dem Patienten, der

mit einer B-Symptomatik unter dem Verdacht auf einen retro-peritonealen Tumor zur stationären Aufnahme gekommen war, durchgeführt worden. Dabei wurde eine riesige "Bauernwurstmilz" gefunden, Lymphknotenschwellungen traten erst später auf.

1.8. Histologische Zuordnung

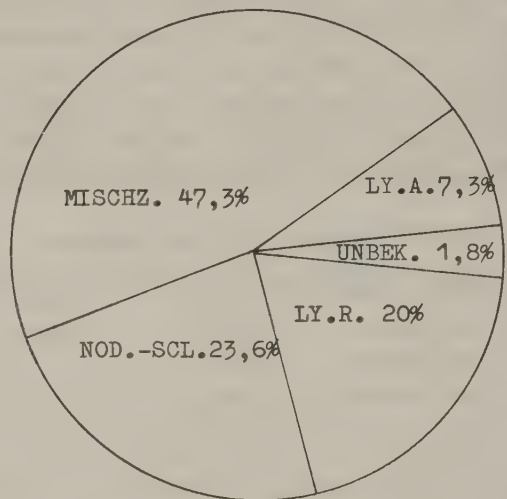
Durch die mikroskopische Untersuchung der Gewebeproben konnten alle außer einem Patienten, bei dem in Ostdeutschland allein aufgrund einer Sternalpunktion die Diagnose eines Morbus Hodgkin gestellt worden war, in die vier verschiedenen histologischen Typen eingruppiert werden. Dabei war der mischzellige Typ mit 26 Fällen (47,3%), dies entspricht fast der Hälfte des Patientenkollektivs,

am häufigsten vertreten. Die nodulär-sclerosierende Form trat in 13 Fällen auf (23,6%), die lymphocytenreiche in 11 (20%) und die lymphocytenarme in 4 Fällen (7,3%) bei einer unbekannten Histologie (1,8%).

Daß die Übergänge in die einzelnen Typen fließend sind, und zwar, wie schon im ersten Teil gesagt, immer in die ungünstigeren Formen,

zeigten mehrere Präparate: so konnten in einem lymphocytenreichen Bild schon nodulär-sclerosierende Areale nachgewiesen werden, ein nodulär-sclerosierendes und sechs mischzellige befanden sich bereits im Übergang zur lymphocytenarmen Form (zu ihnen gehörte auch ein 23jähriger Patient mit einem sehr foudroyanten klinischen Verlauf), und zwei mischzellige hatten

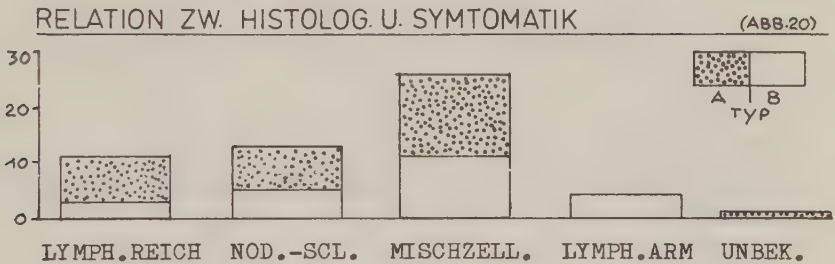
PROZENTUALE AUFTEILUNG
DER HISTOLOG. TYPEN (ABB.19)



noch vereinzelte nodulär-sclerosierende Partien.

1.9. Relation zwischen Histologie und Symptomatik

Den 23 Patienten, die über Krankheitserscheinungen im Rahmen einer B-Symptomatik klagten, gehörten die einzigen vier Patienten mit einer lymphocytenarmen Histologie an; die lymphocytenreiche Form war nur dreimal vertreten, die nodulär-sclerosierende fünfmal und die mischzellige elfmal. Dem asymptomatischen Anteil (32 Patienten) gliederte sich fast das Dreifache an lymphocytenreichen Typen unter (achtmal), und der lymphocytenarme fehlte völlig. Der nodulär-sclerosierende Typ kam genauso häufig wie der lymphocytenreiche Typ vor, und zwar achtmal, der mischzellige war bei 15 Patienten vertreten.



GESAMT:

55	11	13	26	4	1
----	----	----	----	---	---

A-GRUPPE:

32	8	8	15	-	1
----	---	---	----	---	---

B-GRUPPE:

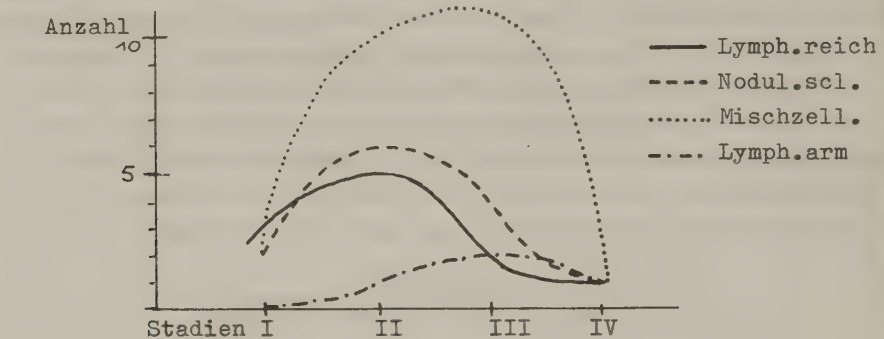
23	3	5	11	4	-
----	---	---	----	---	---

1.10. Die histologischen Formen in den einzelnen Stadien

Die lymphocytenreiche Form war hauptsächlich in den Stadien I und II vertreten mit drei bzw. fünf Fällen. Einmal kam sie jedoch auch im Stadium IV vor. Beim nodulär-sclerosierenden Typ lag das Hauptgewicht mit sechs bzw. vier Fällen auf dem Sta-

dien II und III, ebenso beim mischzelligen mit zehn bzw. elf Fällen. Die lymphocytenarme Form war auf alle Stadien ähnlich verteilt, nur im Stadium I war sie nicht anzutreffen.

VERTEILUNG DER HISTOLOG. TYPEN AUF DIE STADIEN (Abb.21)

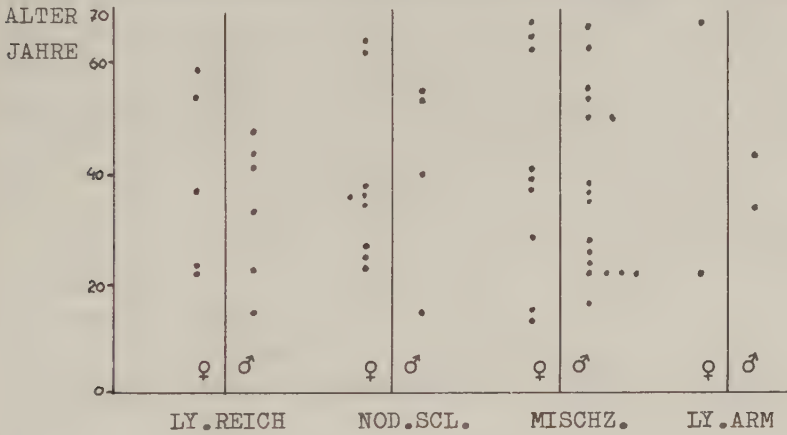


LYMPH.REICH	3	5	2	1
NODUL.-SCL.	2	6	4	1
MISCHZELLIG	3	10	11	2
LYMPH.ARM	-	1	2	1
UNBEKANNT	1	-	-	-

1.11. Verteilung der histologischen Formen auf Alter und Geschlecht

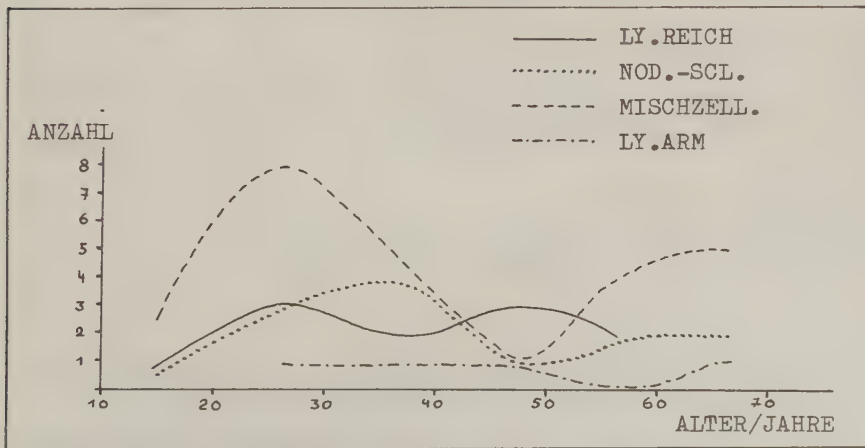
Die elf lymphocytenreichen Formen verteilten sich zu etwa gleichen Verhältnissen auf die beiden Geschlechter und waren in allen Jahrzehnten vertreten bis zum 54. Lebensjahr, jedoch mit deutlicher Häufung zwischen dem 20. und 25. und dem 40. und dem 50. Lebensjahr. Die nodulär-sclerosierende Form fiel bei 13 Fällen zu gut zwei Dritteln auf das weibliche Geschlecht und bevorzugte besonders die jüngeren Frauen bis zum 37. Lebensjahr mit sieben Erkrankungen von neun. Das Hauptkontingent der mischzelligen Form stellte das männliche Geschlecht mit 17 von 26 Fällen im Alter von 17 bis 67 Jahren, jedoch mit deutlicher Häufung zwischen dem 20. und dem 40.

VERTEILUNG D. HISTOL. TYPEN AUF ALTER U. GESCHLECHT (ABB. 22)



Lebensjahr. Lymphocytenarme Formen kamen mit 22 und 68 Jahren vor.

VORKOMMEN D. HISTOL. TYPEN I.D. BEST. ALTERSKLASSE (ABB. 23)

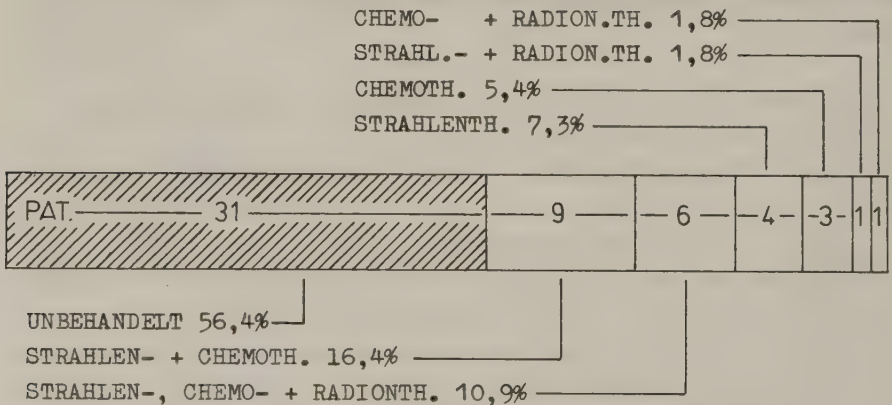


1.12. Präoperative Therapiemaßnahmen

Das gesamte Kollektiv mußte in zwei große Gruppen unterteilt werden, und zwar in die derjenigen, bei denen das Leiden schon vor dem operativen Eingriff behandelt worden war mittels Strahlen-, Chemo- oder endolymphatischer Therapie, und in die Gruppe der bisher unbehandelten Patienten. So standen 31 (56,4%) noch unbehandelte Patienten 24 (43,6%) schon therapierten entgegen, unter denen bei wenigen der Behandlungsbeginn sogar bis zu 10 Jahren zurücklag. Insgesamt hatten 8 Patienten zusätzlich eine endolymphatische Therapie erhalten. 2 Patienten hatten seit 1 Monat eine Strahlentherapie erhalten, 3 waren chemotherapiert worden (zweimal seit 1 Monat und einmal seit 3 Monaten), 1 Patient war seit 4 Monaten mit einer Strahlen- und Radionuklidtherapie, 1 weiterer Patient seit 2 Monaten mit einer Chemo- und Radionuklidtherapie behandelt worden.

ART DER BISHER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE

(TAB. 15)



Eine reguläre Behandlung entsprechend einer unblutigen, nicht chirurgischen Stadieneinteilung wurde bei 17 Patienten mit unterschiedlichem Erfolg seit Jahren durchgeführt (Tabelle 16).

ART DER THERAPIE UND BEHANDLUNGSDAUER

(TAB. 16)

PAT.ZAHL	ART DER THERAPIE	THERAPIEDAUER	ANZAHL
9	Strahlen- und Chemotherapie	10 Jahre —————	— 1
		9 " 6 Mon. ————	— 1
		8 " —————	— 1
		6 " —————	— 1
		5 " 6 Mon. ————	— 1
		5 " —————	— 3
		1 " 6 Mon. ————	— 1
2	Ausschließlich Strahlentherapie	2 Jahre 9 Mon. ————	— 1
		5 " —————	— 1
6	Strahlen-, Che- mo- und Radio- nuklidtherapie	10 Jahre —————	— 1
		6 " —————	— 1
		5 " —————	— 1
		3 " 3 Mon. ————	— 1.
		2 " 9 " —————	— 1
		10 " —————	— 1

ANZAHL

D.P. 5

4

3

2

1

BEH.Zt.

JAHRE

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

JAHRE

1.13. Operationsfähigkeit

Bei der überwiegenden Mehrheit der Erkrankten bestanden anamnestisch sowohl in cardialer als auch in pulmonaler Hinsicht keine Bedenken oder Einwände gegen eine explorative Laparotomie. In 5 Fällen wurde eine vor Jahren durchgemachte Lungentuberkulose angegeben. Eine 27jährige Patientin, die nach einem Suicidversuch ein Tracheostoma zurückbehalten hatte, das ein Jahr vor der Staging-Operation verschlossen worden war, jedoch röntgenologisch das Bild einer deutlichen Stenosierung der oberen Trachea bis BWK_{II} bot bei mediastinalem Hodgkinbefall, zeigte ebenso wie die Tuberkulosepatienten nur eine mäßige Lungenfunktionseinschränkung, so daß in allen Fällen nichts gegen eine Operation einzuwenden war. Einen Diabetes mellitus wiesen 3 ältere Patienten auf (59, 66 und 67 Jahre alt), der diätetisch recht gut eingestellt werden konnte. Von 7 Patienten, die eine Hepatitis durchgemacht hatten, war in einem Fall die Erkrankung in eine chronisch aggressive Form übergegangen; die Patientin war 22 Jahre alt und vor Jahren heroinsüchtig gewesen. Ein weiterer Patient dieser Gruppe hatte einen Tumor im Nasopharynx, ein anderer vor Jahren eine Pericarditis, die jedoch gut ausgeheilt zu sein schien. Einer 23jährigen Patientin war 4 Jahre zuvor ein Vorhofseptumdefekt verschlossen worden. Ein 48jähriger Patient hatte vor 3 Jahren eine Billroth II- Operation hinter sich gebracht; beiden ging es gut. Eine ausgeprägte Varicosis bei völlig normalen Gerinnungswerten zeigte ein 54jähriger Mann. Ein 22jähriger, der mit 8 Jahren eine Tuberkulose, mit 14 eine Mumpsmeningitis hatte, mußte vor 2 Jahren aufgrund einer akuten proliferativen Glomerulonephritis mit begleitendem akuten Nierenversagen stationär aufgenommen werden. Bei ihm war nun ein beidseitiger supraclavikulärer und mediastinaler Lymphknotenbefall festgestellt worden. Da unterdessen dem Patienten von renaler Seite aus eine Operation dieser Größenordnung zugemutet werden konnte, wurde das Staging auch durchgeführt, zumal es gerade in seinem Fall mehr als wichtig war, das genaue Stadium zu kennen, um die Therapeutika nur gezielt einzusetzen und

den Patienten und seine Niere nicht unnütz zu belasten; seit 1975 ist er Dialysepatient.

2. OPERATIVER ABLAUF

2.1. Schnittführung

Die Schnittführung steht in direkter Abhängigkeit von der wahrscheinlichen Milzgröße, einer bestehenden Adipositas und der Verbindung des Eingriffs mit einer anderen Operation, wie beispielsweise einer Cholecystektomie. Zur Auswahl stehen der linke Rippenbogenrandschnitt, der linke Paramedianschnitt oder der obere Medianschnitt.

Bei den 55 Patienten wurde 48x (87,3%) der linke Rippenbogenrandschnitt, 1x der Paramedianschnitt und 6x der obere Medianschnitt gewählt. In 2 Fällen konnte die Milz nur durch ein anteriores Vorgehen entwickelt werden: einmal aufgrund einer Adipositas und einmal, weil die Milz derartig mit dem Zwerchfell verwachsen war, daß es anders nicht möglich war.

2.2. Zweitoperation

In 5 Fällen kombinierte man die explorative Laparotomie gleich mit einem anderen operativen Eingriff: 4x im Bauchraum und 1x extraabdominal. Zwei Frauen (63 und 25 Jahre alt) wurden cholecystektomiert aufgrund einer Cholecystolithiasis, eine wurde gleichzeitig appendektomiert, bei einer anderen wiederum erfolgte eine Tubenligatur mit Verlagerung der Ovarien nach lateral. Dem fünften Patienten exstirpierte man einen Tumor aus der rechten Ellenbeuge.

2.3. Milzbettdrainage

Als Kontrolle für eine eventuelle Nachblutung oder auch für eine Sekretabsonderung bei Traumatisierung des Pankreasschwanzes wurden 13 Patienten (23,6%) mit einer Milzbettdrainage versehen. Bei 2 Patienten wurde sie erst am 5. und 6. Tag gezogen, bei allen übrigen spätestens am 3. postoperativen Tag. 2x betrug die Sekretion am 1. postoperativen Tag weit über 200 ml, 4x über 100 ml. Bei den restlichen Patienten entleerten sich nur wenige Milliliter.

Eine Magensonde wurde bei jedem Patienten für 1-2 Tage gelegt.

2.4. Operationsdauer

Wenn nur eine Splenektomie mit einem Staging durchgeführt wurde, dauerte die Operation gewöhnlich 1 bis 2 Stunden, im Schnitt bei den meisten 1,5 Stunden. Die Operationsdauer war unter anderem unmittelbar abhängig vom Grad des Befalls, den individuellen anatomischen Verhältnissen in Bezug auf die Zugängigkeit zu den einzelnen suspekten Stellen, der Milzgröße, der Adipositas und letztendlich auch von der Geschicklichkeit des Operateurs.

2.5. Intraoperativer Verlauf

Der intraoperative Verlauf war bis auf einen Fall, bei dem es zu einer massiven Blutung kam, komplikationslos. Eine 64jährige, recht adipöse Patientin mit bisher nur histologisch gesichertem supradiaphragmalen Lymphknotenbefall, die mittels linksseitigem Paramedianschnitt geöffnet worden war, zeigte erheblich vergrößerte Lymphknoten im gesamten Abdominalbereich, die sich später als befallen herausstellen sollten. Die Milzpräparation gestaltete sich etwas schwierig. Es kam dabei zu einer Verletzung des unteren Milzpols und zu einer massiven Blutung. Insgesamt wurde der intraoperative Blutverlust auf 1,5 l geschätzt. Er konnte durch zwei Blutkonserven sofort und einer weiteren am folgenden Tag ausreichend kompensiert werden. Die intraoperative Komplikationsrate betrug somit 1,8%.

2.6. Blutverlust

Der Blutverlust der sonstigen Operationen lag zwischen Werten von 100 bis 500 ml. Gut zwei Drittel des gesamten Kollektivs hatten einen Verlust von 200 bis 300 ml. Nur 2 Patienten verloren 700 ml Blut, besaßen aber eine gute Ausgangslage mit einem Hb von 14,7 und 14,2 mg%, so daß außer bei der Patientin mit der intraoperativen Blutung kein Blut transfundiert werden mußte.

2.7. Narkose

Im Verlauf der Narkose trat bei 8 Patienten im Alter zwischen

16 und 52 Jahren vorübergehend eine Sinustachycardie auf, die aber meistens rasch wieder behoben werden konnte. Ein 42jähriger Mann hatte eine massive Blutdrucksteigerung beim Einsetzen der Bauchhaken, ein 67jähriger zeigte eine labile Kreislaufreaktion. Zu einem gewichtigen Zwischenfall kam es nicht.

2.8. Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf soll es gewöhnlich nach einer Milzentfernung zwischen dem 10. und 14. Tag zu einer mehr oder weniger massiven Thrombocytose kommen. Im vorliegenden Krankengut überschritt in keinem der Fälle die Thrombocytenzahl den Wert von 1 Million/mm³. Spitzenwerte von 950000 traten einmal, von über 800000 dreimal auf. Ansonsten lagen die Thrombocytenzahlen zwischen 400- und 500000 und weit darunter. Bei keinem der Patienten mußte eine antithrombotische Therapie eingeleitet werden.

Größere Veränderungen im Gerinnungsstatus ergaben sich nicht. Bei mehreren Patienten kam es in den ersten Tagen zu einer leichten Erhöhung der Leberenzymwerte, die sich im weiteren Verlauf der postoperativen Phase rasch wieder normalisierten.

Die Fäden wurden in der Regel zwischen dem 8. und 13. Tag entfernt, mit einem Durchschnittswert von 10 Tagen.

Der stationäre Aufenthalt der Patienten betrug durchschnittlich 14,5 Tage. Entlassungen fanden am 6. bis 18. postoperativen Tag statt, im Mittel am 10. Tag; Verlegungen auf die innere Abteilung zur weiteren Therapie am 4. bis 15. Tag, mit einem Durchschnittswert von 8 Tagen.

2.9. Postoperative Komplikationen

Bei 4 Patienten kam es postoperativ zu rezidivierenden Fieberschüben, die bei einer 25jährigen und einer 22jährigen Werte von 38°C bzw. 40°C erreichten. Im dritten Fall setzte das Fieber erst am 8. Tag ein und währte bis zum 14. Tag. Beim vierten, einem 35jährigen Mann mit Leberbefall, vermutete man einen Milzbettabszeß. Die Gabe von Sefril, Refobacin und Gam-mavenin blieb ohne Einfluß auf die Höhe des Fiebers. Nach aus-

giebiger vergeblicher Suche nach einem Infektionsherd mußte man die fieberhafte Erscheinung ebenso wie in den anderen drei Fällen auf die Grunderkrankung zurückführen, zumal alle schon präoperativ eine B-Symptomatik mit Fieberschüben aufgezeigt hatten.

Aus der Wunde eines 44jährigen entleerte sich am 3. postoperativen Tag im mittleren Bereich eine hämorrhagisch-trübe Flüssigkeit, am unteren Wundpol war etwas Eiter sichtbar. Nach Teilfädenentfernung war die Wunde am 6. postoperativen Tag in ganzer Länge unterminiert und sauber. Die drei Wundabstriche zeigten kein Erregerwachstum. Unter der Behandlung mit Betaisodonastreifen entwickelte sich eine gute Granulation.

Eine 27jährige Patientin mit Leukocytenwerten zwischen 14- und 23000 bot am 4. postoperativen Tag röntgenologisch das Bild einer Dystelektase des rechten Unterlappens mit pneumonischer Infiltration. Sie hatte bis zum 7. Tag Fieberwerte bis 38°C . Die Entzündung sprach gut auf Vibramycin an. Ein 15jähriger Junge entwickelte ebenfalls eine rechtsbasale Pneumonie. Rasches Absinken der Fieberwerte von $39-40^{\circ}\text{C}$ auf 37°C erfolgte nach Behandlung mit Gernebcin, Gammavenin und Bisolvon.

Eine subakute linksseitige Epididymitis, die gut auf Vibramycin ansprach, trat bei einem 28jährigen auf wahrscheinlich infolge eines Blasenkatheters.

Ein 54jähriger klagte bei remittierenden febrilen Temperaturen über Brennen beim Wasserlassen aufgrund eines Harnwegsinfektes.

Zu einer akuten Harnverhaltung mit Restharnbildung und nachfolgender Cystitis kam es bei einer 66jährigen Patientin, die für mehrere Tage einen Dauerkatheter notwendig machten. Ubretid brachte eine weitgehende Normalisierung der Harnblasenfunktion. Die abendlichen Temperaturerhöhungen auf 39°C schwanden unter einer antibiotischen Therapie.

Insgesamt traten also 4x Fieberschübe, 1x Epididymitis, 1x Harnwegsinfekt, 1x akute Harnverhaltung mit Cystitis, 2x rechtsbasale Pneumonie und 1x Wunddehiszenz auf.

Somit betrug die Komplikationsrate im ganzen 18%.

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

(TAB 17)

Stadium	Geschlecht	Alter	Komplikation
III _S B	♂	44 J.	Wunddehiszenz
III _S B	♀	66 "	Acute Harnverh.u.Cystitis
III _S B	♂	54 "	Harnwegsinfekt
IIB	♀	27 "	Rechtsbasale Pneumonie
IA	♂	15 "	" "
IA	♂	28 "	Linksseitige Epididymitis
III _S B	♀	22 "	Fieberschübe
IIB	♀	25 "	"
IVB	♂	35 "	"
III _S B	♂	63 "	"

Wenn man allerdings die 4 Fälle mit rezidivierenden Fieberschüben ausklammerte, da alle Patienten eine B-Symptomatik hatten, reduzierte sich die Komplikationsrate auf 10,9%. Alle Zwischenfälle waren nicht lebensbedrohlich. Schwere Infektionen, subphrenischer Abszeß, Fistelbildung, Ileus, Pankreatitis, Lungenembolie oder Nachblutungen kamen nicht vor.

Altersmäßig verteilten sich die Komplikationen auf 15- bis 66jährige, wobei unter den erregerbedingten Fällen die zwei Harnwegsinfekte bei den älteren Patienten zu finden waren (54 und 66 Jahre), hingegen die zwei Lungenaffektionen und die Epididymitis die jüngeren Patienten betrafen (15, 27 und 28 Jahre).

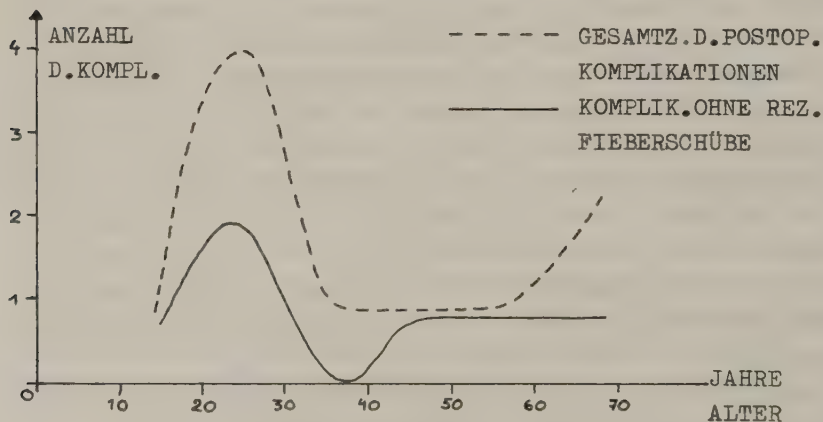
Bei der Betrachtung aller postoperativen Komplikationen fiel eine deutliche Erhöhung der Komplikationsrate bei den 20-30-jährigen und bei den über 60jährigen auf. Bei Abzug der Patientengruppe, bei der Fieberschübe im Rahmen einer B-Sym-

KOMPLIKATIONSRATE IN BEZUG ZU DEN ALTERSGRUPPEN (TAB. 18)

ALTER	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70 JAHRE
ANZAHL d. PAT.	5	15	12	6	9	7
ANZAHL d. KOMPL.	1	4	1	1	1	2
KOMPL.- RATE	20%	27%	8%	17%	11%	29%

ptomatik aufgetreten waren, war allerdings nur noch ein leichter Anstieg bei den 20-30jährigen Patienten zu verzeichnen.

ANZAHL D. KOMPLIKATIONEN IN RELATION Z. ALTER (ABB. 24)



2.10. Postoperative Letalität

Aus dem vorliegenden Krankengut verstarb eine 68jährige Patientin; dies entsprach einer Letalität von 1,8%. Die Erkrankung war erst 5 Monate zuvor in einem auswärtigen Krankenhaus diagnostiziert worden. Trotz mehrerer Biopsien und gründlicher Untersuchungen über 7 Jahre war es erst nach Bestrahlung einer Hautgeschwulst über dem Os frontale binnen kurzem zu einer massiven Lymphknotenschwellung infra- und supradiaphragmal gekommen, die die eindeutige Diagnose der Erkrankung zugelassen hatte. Man hatte zu der Zeit aufgrund der Erkrankungsausbreitung ein Stadium IVB angenommen. Die massiven Pleuraergüsse waren mittels Installierung von Thiotepa direkt in die Pleurahöhle wesentlich gebessert worden. Chemotherapeutisch war die Patientin mit 6 Cyclen eines modifizierten MOPP-Schemas behandelt worden. Die Milz war palpabel gewesen und die Leber gut 2 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar. In der Lymphangiographie hatte sich ein ausgedehnter Befall des Abdomens gezeigt. Die Patientin war mit unerträglichem, kolikartigen linksseitigen Flankenschmerz unter dem Verdacht einer linksseitigen Nephrolithiasis oder aber einer Milzblutung bei mäßiger Splenomegalie zur stationären Aufnahme gekommen. Das i.v. Pyelogramm zeigte keinen Hinweis auf einen Nierenstein, jedoch eine Hydronephrose links mit sanduhrartiger Einengung des Ureterabganges, wahrscheinlich durch lymphombedingte Ureterkompression. Im Milzszintigramm war ein deutlicher Speicherdefekt zu sehen, in der Form, daß der Verdacht auf eine intralienale Blutung geäußert wurde. Intraoperativ war die Milz erheblich vergrößert und knotig infiltriert. Es fanden sich vergrößerte Lymphknoten entlang der Aorta, im Mesenterium und Mesocolon. Der Milzhilus und die Leberpforte waren infiltriert verbacken, und intrahepatisch waren multiple Knoten palpabel. Alle entnommenen Präparate erwiesen sich als positiv und gehörten histologisch dem lymphocytenarmen Typ an. Postoperativ bestand der unerträgliche Flankenschmerz weiterhin, so daß die Intercostalräume mit einem Lokalanästhetikum infiltriert werden mußten. Am 3. postoperativen Tag stiegen

die harnpflichtigen Substanzen nach unzureichender Flüssigkeitsaufnahme in dem Maße an, daß auf eine parenterale Flüssigkeitszufuhr übergegangen werden mußte. Es erfolgte eine Exacerbation des Grundleidens mit raschem Wachstum der Lymphknoten sowohl mediastinal als auch parahilär, bilateralen Pleuraergüssen und disseminierter intrapulmonaler Infiltration, so daß trotz erneut eingeleiteter cytostatischer Therapie die Patientin am 11. postoperativen Tag an einer progredienten, therapieresistenten pulmonalen Insuffizienz verstarb.

3. ERGEBNISSE

3.1. Makroskopische Beurteilung der Operationspräparate

3.1.1. Milz

Aufgrund derber, intraliental tastbarer oder grau-weißlicher, auf der Oberfläche gelegener Herde, einer Nabelbildung oder einer überdurchschnittlichen Größe schienen 17 der exstirpierten Milzen (31%) lymphogranulomatotisch verändert zu sein. Von diesen 17 Operationspräparaten stellten sich jedoch nur 15 als histologisch positiv heraus. Somit erschienen 2 als falsch positiv; dies entsprach einem Prozentsatz von 11,7. Von den übrigen 38 unverdächtig wirkenden waren im ganzen 5 Milzen im Sinne der Grunderkrankung befallen. Aus der Sicht des Operateurs

DISKREPANZ ZW. MAKROSKOPISCHER U. MIKROSKOPISCHER BEURTEILUNG D. MILZ

(TAB. 19)

INTRA OPERATIONEM		HISTOLOGIE	FALSCH POSITIV	FALSCH NEGAT.
UNAUFFÄLLIG	38	NEGATIV 33 POSITIV 5		13,1%
SUSPEKT	17	NEGATIV 2 POSITIV 15	11,7%	

resultierte damit in 13,1% der Fälle ein falsch negatives und in 11,7% ein falsch positives Ergebnis.

In 2 Fällen kam es zur Entfernung einer Nebenzmilz; beide waren ohne pathologische Veränderungen.

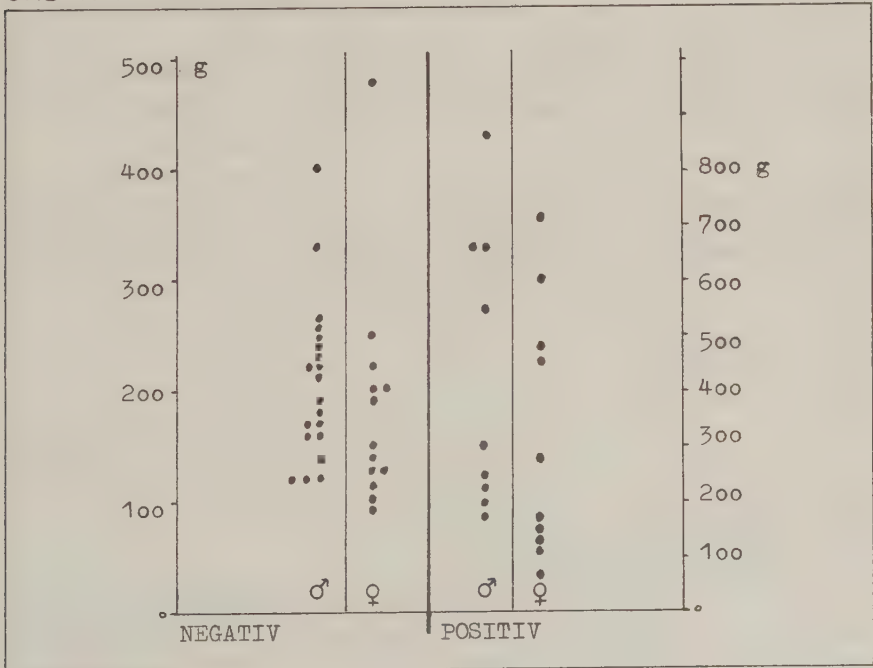
Aus dem gesamten Krankengut hatten 20 Patienten eine histologisch positive Milz.

3.1.2. Milzgewicht

Das Gewicht der erkrankten Organe lag zwischen 71 und 852 gr., das der gesunden zwischen 91 und 480 gr. Damit war nicht nur die schwerste, sondern auch die leichteste Milz lymphogranulomatotisch verändert. Wenn man das Normalgewicht auf 160 bis

MILZGEWICHT IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT
UND HISTOLOG. BEFUND

(ABB.25)



MILZGEWICHT IN RELATION ZUM HISTOL. BEFUND

(Tab. 20)

POSITIVE MILZEN

NEGATIVE MILZEN

Gewicht	Anzahl	Gewichts-Gr.	Gewicht	Anzahl
71	1	bis 100 g	91/100	2
110/144/150 170	4	bis 170 g	114/120/122 125/130/138 140/140/150 160/160/170 170	13
172	1	bis 200 g	182/184/190 200/200	5
205/220/246	3	bis 250 g	210/216/220 220/225/230 247/250/250	9
282/300	2	bis 300 g	260	1
		bis 350 g	333	1
360/367	2	bis 400 g	400	1
		bis 500 g	480	1
542/600/650 650	4	bis 650 g		
716/852	2	bis 850 g		

170 gr. schätzt, dann waren 6 der normalgroßen Milzen befallen, 15 nicht. Daraus folgt, daß fast jede dritte normalgroße Milz histologisch positiv war. Bei 20 Milzen lag das Gewicht zwischen 170 und 300 gr. Unter diesen fanden sich 5 histologisch positive und 15 negative. Von den vergrößerten Milzen war somit jede vierte Milz befallen. Ab einem Gewicht von 480 gr. gab es nur noch pathologische Organe.

Bei 3 Operierten war das Milzgewicht nicht angegeben. Intra operationem war bei allen 3 Patienten keine übermäßige Milzvergrößerung festgestellt worden. Mikroskopisch waren 2 histologisch unauffällig, 1 Milz jedoch erkrankt.

3.1.3. Lymphknoten

In 3 Fällen ließen sich im Bauchraum keinerlei Lymphknoten ausmachen. Bei einem vierten konnte nur ein lymphknotenähnliches Gebilde entnommen werden, das sich bei der mikroskopischen Untersuchung aber als ein Bindegewebspräparat herausstellte. 4 Patienten hatten stark verbackene Lymphknotenpakete im Abdomen. Bei einem zog sich dieses Konglomerat vom Milz-

DISKREPANZ ZW. MAKR. U. MIKR. BEURTEILUNG D. LYMPHKN. (TAB. 21)

MAKROSKOPISCH	MIKROSKOPISCH	FALSCH NEG.	FALSCH POS.
UNAUFFÄLLIG 32	NEGATIV 28	12,5%	
	POSITIV 4		
SUSPEKT 16	NEGATIV 3		
	POSITIV 13		
NUR JEWEILS DER PARA- AORTAL LINKS ENTNOMMENE LK. SUSPEKT 3	NEGATIV 3	31,6%	

hilus zum Pankreasoberrand, ein weiteres war links paraaortal lokalisiert. Beide konnten in toto entfernt werden. Bei einem anderen war das gesamte Dünndarmmesenterium von einem Konglomerat walnußgroßer Lymphknoten durchsetzt. Massive Lymphknotenvergrößerungen im gesamten Bauchraum fanden sich bei einem weiteren. Eine erheblich vergrößerte linksseitige Paraaortalkette, die sich später als positiv herausstellte, wurde im ganzen herausgenommen. 5 Patienten hatten kirsch- bis haselnußgroße Lymphknoten überall, die restlichen einzelne oder verstreute erbs- bis bohngroße. Zweimal wurde im Bereich der rechten Arteria iliaca ein größerer, derber Lymphknoten getastet, den man allerdings belassen mußte, da er nur mit beträchtlicher Vergrößerung des Eingriffs hätte entfernt werden können.

Von den 16 als verdächtig entnommenen Lymphknoten erwiesen sich 13 als histologisch positiv. In 3 Fällen war unter mehreren Präparaten jeweils nur der paraaortal linksseitig exstirpierte als suspekt erschienen; das histologische Resultat bestätigte den makroskopischen Eindruck nicht. 32 unauffällige, völlig normal aussehende Lymphknoten zeigten in 4 Fällen dennoch lymphogranulomatotische Herde. Unter der intraoperativen

LOKALISIERUNG D. PATHOLOGISCH VERÄND.
ABDOMINALEN LYMPHKNOTEN (TAB. 22)

PARAAORTAL LINKS	9x
PANKREASOBERRAND	8x
OBERES MESENTERIUM	6x
MILZHILUS	5x
LIG. HEPATO-DUODENALE	4x
MAGENOBERRAND	3x
UNTERES MESENTERIUM	3x
LEBERHILUS	3x
MESENTERIALWURZEL	2x
MESOCOLON	2x
OMENTUM MINUS	1x

Lymphknotenbegutachtung lag insgesamt der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse bei 31,6%, der der falsch negativen bei 12,5% (Tabelle 21).

Bei 17 Patienten wurden histologisch positive Lymphknoten entfernt, deren Lokalisation die Tabelle 22 zeigt.

12 Patienten dieser Gruppe hatten auch eine lymphogranulomatös veränderte Milz. Bei den übrigen 5 mit einer gesunden Milz waren nur ein oder zwei lymphogranulomatös veränderte Lymphknoten im Abdomen zu finden (Tabelle 23).

SITZ D. BEFALLENEN LYMPHKNOTEN BEI HISTOLOG. NEGATIVER MILZ

(TAB. 23)

PANKREASOBERRAND	1x
PANKREAS- und MAGENOBERRAND	1x
OBERES MESENTERIUM	1x
GESAMTES MESENTERIUM	1x
PARAAORTAL LINKS und im LIG. HEPATO-DUODENALE	1x

Die milzpositiven zeigten da ein weit buntgefächerteres Bild: War der Milzhilus befallen, so war die Milz positiv. Bei den 5 Milzhilusbefällen war 4x ebenfalls ein Herd am Pankreasoberrand zu finden und 4x paraaortal links, 3x mit gleichzeitigem Mesenterialbefall und 2x mit einem Vorkommen im Mesocolon. Die Kombinationen, die vorkamen, zeigt Tabelle 24. Ein Leberbefall war in 4 Fällen zu registrieren, dann aber immer kombiniert mit einem Milzbefall. Nur bei einem dieser Patienten fanden sich infiltrierte Lymphknoten im Leberhilusbereich und im Ligamentum hepato-duodenale. 3x war gleichzeitig der Milzhilus, 2x der Pankreasoberrand, 2x das Mesenterium, 1x das Mesocolon und 3x die linksseitige paraaortale Region befallen.

Von den 8 Patienten, die sich einer endolymphatischen Therapie unterzogen hatten, waren in 3 Fällen im gesamten Abdomen keine Lymphknoten auffindbar; die übrigen 5 hatten nur verein-

SITZ D. BEFALLENEN LK. B. HISTOL. POSITIV. MILZ (TAB. 24)

- PANKREASOBERRAND
- MAGENOBERRAND
- MAGENOBERRAND, PARAAORTAL LINKS
- MILZHILUS, PANKREASOBERRAND, OBERES MESENTERIUM,
UNTERES MESENTERIUM, LEBERHILUS, PARAAORTAL LINKS
- MILZHILUS, PANKREASOBERRAND, OBERES MESENTERIUM,
MESOCOLON, OMENTUM MINUS, PARAAORTAL LINKS
- MILZHILUS, PANKREASOBERRAND
- MILZHILUS, PANKREASOBERRAND, PARAAORTAL LINKS
- MILZHILUS, MESENTERIALWURZEL, MESOCOLON,
PARAAORTAL LINKS, LEBERHILUS, LIG. HEPATO-DUODENALE
- LEBERHILUS, OBERES MESENTERIUM, PARAAORTAL LINKS
- LIG. HEPATO-DUODENALE, PANKREASOBERRAND, PARAAORTAL
LINKS
- LIG. HEPATO-DUODENALE
- OBERES und UNTERES MESENTERIUM, PARAAORTAL LINKS

SITZ DER BEFALLENEN LK. BEI LEBERBEFALL (TAB. 25)

- MILZHILUS, PANKREASOBERRAND
 - MILZHILUS, PANKREASOBERRAND, PARAAORTAL LINKS
 - MILZHILUS, LEBERHILUS, LIG. HEPATO-DUODENALE,
MESENTERIUM, MESOCOLON, PARAAORTAL LINKS
 - OBERES und UNTERES MESENTERIUM, PARAAORTAL LINKS
-

zelte, unverdächtig ausschauende, kaum vergrößerte, von denen trotz suspektem Lymphangiogramm bei 3 Patienten zu Beginn dieser speziellen Behandlung nur bei einer Patientin, bei der diese Untersuchung damals negativ ausgefallen war, ein infiltrierter Lymphknoten parapankreatisch gefunden wurde. Das Radionuklid war auch erst vor fast 2 Monaten appliziert worden. 2 Patienten hatten einen Milzbefall, keiner einen Leberbefall. Der Radionuklidtherapiebeginn lag bei einem bereits 4,5 Jahre zurück.

3.1.4. Leber

Viermal war ein Leberbefall zu verzeichnen. Bei 3 Patienten war der gesamte Situs, die Farbe und Konsistenz der Leber so unverdächtig, daß auf eine Biopsie verzichtet worden war. In 2 Fällen konnte wegen einer Adipositas und einem unzugängigen rechten Leberlappen nur der linke biopsiert werden. 4 suspekte Leberproben stellten sich in 3 Fällen mikroskopisch als befallen heraus. Von 48 unauffälligen Leberpräparaten war eines positiv. Die Rate der falsch positiven Ergebnisse war damit mit 25%, die der falsch negativen mit 2% anzusetzen.

DISKREPANZ ZW. MAKRO. U. MIKRO. BEURTEILUNG D. LEBER (TAB. 26)

MAKROSKOPISCH		MIKROSKOPISCH	FALSCH NEG.	FALSCH POS.
UNAUFFÄLLIG	48	POSITIV 1	2%	
		NEGATIV 47		
SUSPEKT	4	POSITIV 3		25%
		NEGATIV 1		

3.2. Wertigkeit präoperativer Untersuchungsmethoden

3.2.1. Lymphangiogramm

Die Lymphangiographie, wenn sie auch im allgemeinen eine recht gute Untersuchungsmethode ist, hat doch einen entscheidenden Nachteil: sie stellt zwar die paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten gut dar; die Lymphknoten im Milz- und Leberhilus jedoch, die mesenterialen und im Mesocolon gelegenen werden nicht erfaßt. Gerade die letztgenannten Lymphknotenstationen werden beim Morbus Hodgkin bevorzugt. So nimmt es nicht Wunder, wenn ohne Angabe des Ortes der als positiv entnommenen Lymphknoten diese Untersuchung in der Lite-

DISKREPANZ ZW. LYMPHANGIOGR. U. HIST. BEFUNDEN (TAB. 27)

LYMPHANGIOGRAMM		ABDOMINALER LK. BEFALL UNABHÄNGIG VON DER LOKALISATION		ANTEIL DER POS. PARAAORTALEN LK.
		NEGATIV	POSITIV	
NEGATIV	24	21	3	1
SUSPEKT	14	11	3	-
POSITIV	16	5	11	8

ratur meist mit einer hohen Fehlerquote behaftet ist. Unter der Beachtung der Entnahmestelle des positiven Lymphknotens war in 8 Fällen, in denen ein infiltrierter Lymphknoten aus der linksseitigen Paraaortalregion exstirpiert worden war, im Lymphangiogramm das Lymphsystem als eindeutig erkrankt angesehen worden, beim neunten Patienten war es jedoch negativ (Tabelle 27).

Bei einem Patienten konnte aufgrund einer Kontrastmittelallergie die Untersuchung nicht durchgeführt werden.

Insgesamt lag der Prozentsatz der falsch negativen Ergebnisse bei 12,5, der der falsch positiven bei 31,2. Einer der positiven 11 Fälle wäre bestimmt auch noch der Gruppe mit posi-

tiven paraaortalen Lymphknoten zuzuordnen gewesen: das Dünndarmmesenterium des Patienten stellte ein einziges verbackenes Lymphknotenkonglomerat dar, aus dem Probeexcisionen entnommen wurden; paraaortale Lymphknoten waren bei dem großen Tumorgebilde rein technisch gar nicht auszumachen. Ein negatives Lymphangiogramm war also in seiner Aussage im ganzen wesentlich zuverlässiger als ein positives.

3.2.2. Milzszintigramm

Das Milzszintigramm gab im allgemeinen über eine Milzbeteiligung nur eine wenig qualifizierte Auskunft. Sie leistete einen weitaus wertvolleren Dienst bei der Einschätzung der Größe, die klinisch schwer bestimmbar ist.

Von 20 befallenen Milzen wiesen 2 eine inhomogene Speicherung des Radionuklids auf, eine weitere (die Patientin war im Stadium IV) zeigte einen erheblichen Speicherdefekt. Aber auch 2 gesunde Milzen speicherten vermindert. In 85% kam es damit zu einem falsch negativen Ergebnis, in 5,4% zu einem falsch positiven.

3.2.3. Leberszintigramm

Die Erstellung eines Leberszintigramms war etwas aussagekräftiger, zumal bei alleiniger Betrachtung der krankhaft veränderten Gewebe: von den 4 positiven Organen waren 2 durch ihre unregelmäßige Speicherung hochgradig verdächtig gewesen; bei einer davon fiel auch die Leberclearance pathologisch aus, obwohl in beiden Fällen mehrere Leberblindpunktate ergebnislos blieben. Einmal war sie in suspekter Weise verändert und einmal völlig unauffällig. Die Rate der falsch negativen lag somit bei 25%. Die 50 nicht infiltrierten Lebern speicherten in 16% der Fälle ebenfalls inhomogen, teils sogar mit Defektbildung, so daß 8 Patienten hätten falsch eingeschätzt werden können.

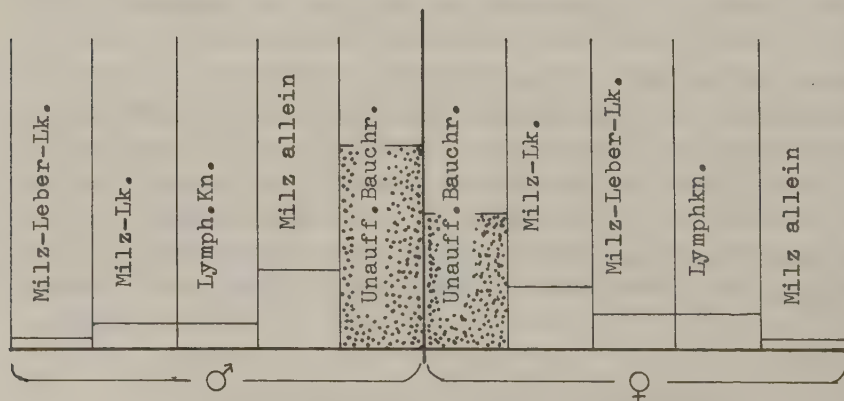
3.3. Abdominaler Befall in Relation zum Geschlecht

Bei den 20 positiven Milzen verteilte sich der Befall auf beide Geschlechter gleichmäßig: auf je 10 Männer und Frauen. Da

sich das Krankengut jedoch aus 30 Männern und 25 Frauen zusammensetzte, hatten folglich 33,3% der Männer und 40% der Frauen eine histologisch positive Milz. Einen alleinigen Milzbefall hatten 7 Männer und 1 Frau, einen Milz- und Lymphknotenbefall 2 Männer und 6 Frauen, nur einen Lymphknotenbefall 2 Männer und 3 Frauen, eine negative Milz hatten 20 Männer und 15 Frauen, einen gleichzeitigen Milz-, Lymphknoten- und Leberbefall 1 Mann und 3 Frauen. Bei 30 Patienten (18 Männer und 12 Frauen) war das Abdomen unauffällig.

ART DES ABDOM. BEFALLS BEI BEIDEN GESCHLECHTERN ^(Tab. 28)

ART DES BEFALLS	MÄNNER	FRAUEN
Milz positiv	10	10
Milz allein	7	1
Milz und Lymphknoten	2	6
Lymphknoten allein	2	3
Milz, Leber, Lymphknoten positiv	1	3
Milz, Leber, Lymphknoten negativ	18	12
Milz negativ	20	15



Aus all diesen Zahlen geht hervor, daß ein gleichzeitiger Be-

fall mehrerer abdominaler Organe beim weiblichen Geschlecht wesentlich häufiger zu finden war. An den 4 vorkommenden Leberbefällen waren sie mit 75% beteiligt. Bei einem gleichzeitigen Milz- und Lymphknotenbefall war die Erkrankungsrate dreimal so hoch wie bei den Männern. Im Gegensatz dazu kam auf 7 Männer mit einem alleinigen Milzbefall nur 1 Frau.

3.4. Altersverteilung

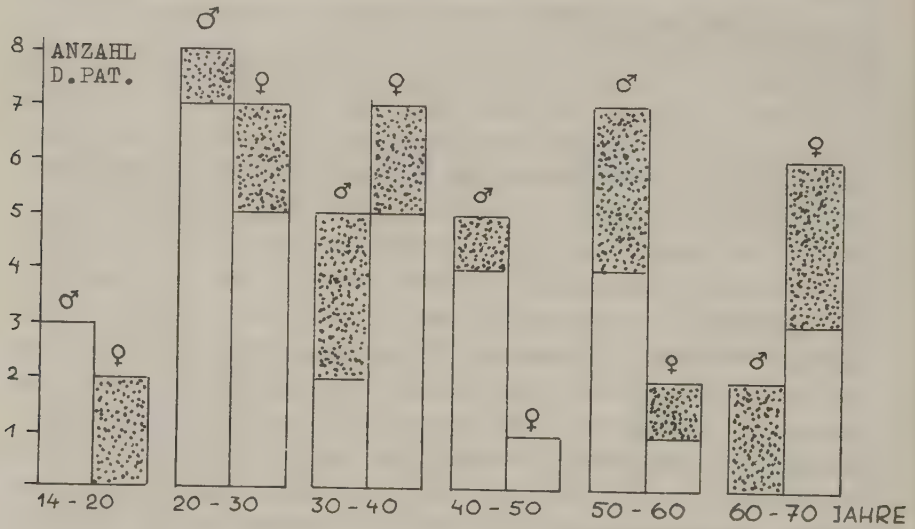
Die Kurve der Milzbefallsrate wies bei den Männern zwei deutliche Anstiege auf, und zwar zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und später nochmals zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Bei den Frauen verlagerte sich der Gipfel nach einem anfänglich erhöhten Plateau bis zum 40. Lebensjahr mehr auf die über 60jährigen. Vergleicht man die Anzahl der pathologischen Milzen in den bestimmten Altersklassen mit der der nicht pathologischen, so standen bei den Männern bis zum 30. Lebensjahr 1 erkrankte 10 gesunden Milzen gegenüber, zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr war das Verhältnis 1:4. Bei den Frauen konnten bis zum 40. Lebensjahr 6 erkrankte 10 gesunden Milzen entgegengesetzt werden. Bis zum 20. Lebensjahr kam bei den Männern kein Milzbefall vor, alle waren histologisch negativ. Ganz im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht, bei dem es genau umgekehrt war: bis zum 20. Lebensjahr gab es nur pathologische Milzen und keine gesunden (Abbildung 26).

Eine positive Leberbiopsie hatten ein 35jähriger Mann und 3 Frauen im Alter von 14, 59 und 69 Jahren. Man kann also nicht sagen, daß nur gerade das Alter für einen Leberbefall prädestiniert sei. Die Frauen waren mit einer Beteiligung von 75% in Bezug auf die Stadieneingruppierung wesentlich benachteiligt, da ein begleitender Leberbefall immer einen Wechsel in das Stadium IV bedeutet mit einer weit schlechteren Prognose.

3.5. Histologie

Die mikroskopische Betrachtung der Milzpräparate brachte einen histologisch positiven Befund in 13 Fällen beim mischzelligen, in 3 Fällen beim lymphocytenarmen, ebenfalls in 3 Fällen beim

MILZBEFALL IN RELATION ZU ALTER UND GESCHLECHT (Abb. 26)



HISTOLOG. POSITIVE MILZ		ALTER BIS	HISTOLOG. NEGATIVE MILZ	
MÄNNER	FRAUEN		MÄNNER	FRAUEN
-	2	20J.	3	-
1	2	30J.	7	5
3	2	40J.	2	5
1	-	50J.	4	1
3	1	60J.	4	1
2	3	70J.	-	3

 PATHOL. MILZ

 NORMALE MILZ

nodulär-sclerosierenden und in 1 Fall beim lymphocytenreichen Typ. Genau bei 13 mischzelligen Histologien wurde aber auch eine gesunde Milz gefunden. Bei den lymphocytenarmen war die Anzahl auf ein Drittel gesenkt, bei den nodulär-sclerosierenden auf ein Dreifaches, nämlich auf 10, und bei der lymphocytenreichen auf genau das Zehnfache erhöht. Somit konnte man bei jedem vierten Patienten mit einer lymphocytenarmen Form mit einer histologisch negativen Milz, bei jedem elften mit einer lymphocytenreichen und bei jedem vierten mit einer nodulär-sclerosierenden Form mit einer histologisch positiven Milz rechnen; bei dem mischzelligen Typ stand das Verhältnis 1:1. War die Milz allein befallen, so kamen 7 mischzellige und 1 nodulär-sclerosierender vor, lymphocytenarme und -reiche fehlten. Beim Leberbefall handelte es sich zweimal um misch-

ZUORDNUNG DER HISTOLOG. TYPEN
ZU DEN BEFALLENEN ORGANEN

(TAB 29)

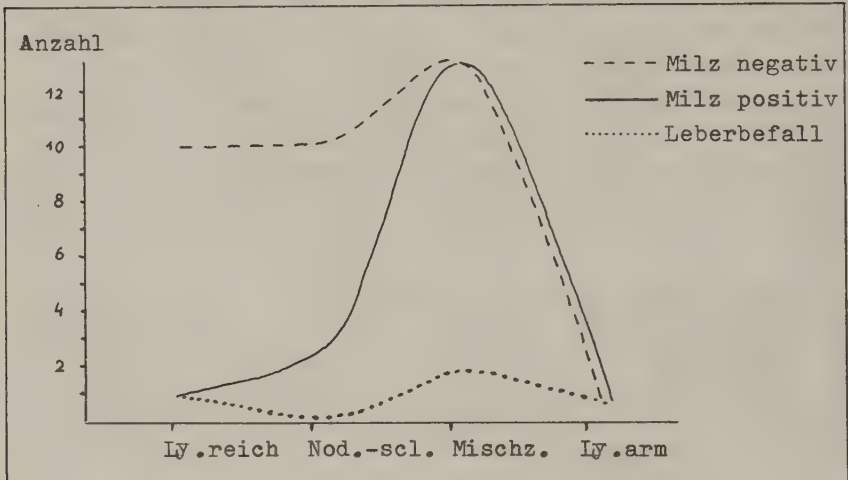
ANZAHL	HISTOLOG.TYP	ALLG. MILZ POS.		NEG.	
11	LY.REICH	1		10	
13	NOD.-SCL.	3		10	
26	MISCHZ.	13		13	
4	LY.ARM	3		1	
1	UNBEKANNT	-		1	

HIST.TYP	ALLEIN MILZ POS.	ALLEIN LK. POS.	MILZ u. LK.POS.	LEBER, MILZ u. LK.POS.	LEBER, MILZ u. LK.NEG.
LY.REICH	-	3	-	1	7
NOD.-SCL.	1	1	2	-	9
MISCHZ.	7	1	4	2	12
LY.ARM	-	-	2	1	1
UNBEK.	-	-	-	-	1

zellige, einmal um lymphocytenarme und einmal um lymphocytenreiche Formen. Ein ausschließlicher Lymphknotenbefall wurde einmal durch den nodulär-sclerosierenden und den mischzelligen, dreimal durch den lymphocytenreichen Typ hervorgerufen, der bei einem Milz- mit Lymphknotenbefall völlig fehlte.

HISTOLOG. TYPEN BEI MILZ- UND LEBERBEFALL

(Abb 27)



Zusammenfassend kann man sagen, daß eine histologisch negative Milz zu etwa gleichen Teilen bei der lymphocytenreichen und nodulär-sclerosierenden mit leichtem Anstieg bei der mischzelligen Form gefunden wurde. Zwei Drittel der befallenen Milzen gehörten dem mischzelligen Typ an. War die Milz allein befallen, so fand sich fast ausschließlich der mischzellige Typ. Ein alleiniger Lymphknotenbefall wurde hauptsächlich durch den lymphocytenreichen Typ hervorgerufen. Ein Lymphknoten- und Milzbefall traten zu 50% bei der mischzelligen Form auf und zu etwa gleichen Teilen bei der nodulär-sclerosierenden und der lymphocytenarmen. Ein Leberbefall kam bei zwei mischzelligen, einer lymphocytenreichen und einer -armen Form vor.

3.6. B-Symptomatik

Bei 15 der 23 Patienten, die präoperativ Allgemeinerscheinungen angegeben hatten, die einer B-Symptomatik entsprachen, konnte durch die explorative Laparotomie ein Mitbefall des Bauchraumes festgestellt werden. Somit hatten zwei Drittel dieser Gruppe bereits eine Ausbreitung bis unter das Zwerchfell. Hierunter fielen auch die 4 Patienten, die eine Leberbeteiligung aufwiesen. Unter den 32 Patienten, die beschwerdefrei waren, wurde in 10 Fällen eine abdominale Beteiligung nachgewiesen. Damit bestand zwischen diesen beiden Patientengruppen bezüglich des Resultates ein umgekehrtes Verhältnis: jeder dritte Patient mit Allgemeinsymptomen war abdominal unauffällig; jeder dritte beschwerdefreie Patient zeigte einen abdominalen Befall.

ZUSAMMENHANG ZW. DEN FORMEN A + B UND DEN ERGEBNISSEN DER EXPLOR.LAP

(TAB.30)

GESAMT	FORM	KEIN BEFALL	LEBER- BEFALL	NUR MILZ POSITIV	MILZ u. LK.POS.	NUR LK. POSITIV
32	A	22	-	4	4	2
23	B	8	4	4	4	3

3.7. Laparotomieergebnisse in Abhängigkeit präoperativer Therapiemaßnahmen

Von den 31 bisher unbehandelten Patienten kam es bei 13 zu positiven Ergebnissen; dies entsprach einem Prozentsatz von 42. Die 7 Patienten, bei denen der Therapiebeginn bis zu vier Monaten zurücklag, wurden in 3 Fällen als histologisch positiv befunden (=43%). Da diese beiden Patientengruppen fast denselben Prozentsatz an abdominalen Befällen aufwiesen, konnten sie ähnlich bewertet werden. Ich möchte sie deshalb weiterhin unter der Gruppe F zusammen behandeln, wobei F für

Frühlaparotomie steht. Die schon länger behandelten Patienten, im Höchstfall bis zu 10 Jahren, hatten die größte Befallsrate: 9 von 17 Patienten, also in 53% der Fälle waren die Operationspräparate positiv. Diese Gruppe wird im weiteren Verlauf als Gruppe S behandelt, wobei S für Spätlaparotomie steht.

BEFALL DER EINZELNEN ORGANE IN RELATION
ZU EINER BEREITS ERFOLGTEN THERAPIE (TAB.31)

BEFALL	THERAP.PAT.	UNZUREICHEND BEHANDELTE PAT.	UNBEHANDELTE PAT.
nur Milz	3	-	5
Lymphkn.	1	1	3
Lymphkn. u. Milz	3	1	4
Leberbe- teiligung	2	1	1
	9 = 53%	3 = 43%	13 = 42%
INSGESAMT	17	7	31

Alle Patienten der Gruppe S, bei denen eine abdominale Beteiligung gefunden worden war, waren auch bereits vor dem Staging ausschließlich in ein Stadium III eingeordnet gewesen und so behandelt worden; man hatte präoperativ schon mit einem positiven Ergebnis gerechnet. Völlig im Gegensatz dazu setzte sich die Gruppe F aus allen Stadien zusammen: 6 Patienten befanden sich im Stadium I, 17 im Stadium II, 11 im Stadium III und 3 im Stadium IV. Bei diesem Patientenkollektiv hatte das Staging einen totalen Umschwung in der Stadienzuordnung gebracht und zeigte damit, wie wichtig eine explorative Laparotomie gerade für die Patienten der Gruppe F war.

3.8. Stadienwechsel

STADIENWECHSEL					(TAB.32)
STADIUM	I	II	III	IV	?
PRÄOPERATIV PAT.ANZAHL	7	19	25	3	1
POSTOPERATIV PAT.ANZAHL	9	22	19	5	-

Hierbei steht wiederum das Fragezeichen für den Fall, der erst intra operationem als Morbus Hodgkin diagnostiziert worden war.

Bei 32 Patienten wurde das präoperativ festgesetzte Stadium chirurgisch bestätigt. Im gesamten Krankengut wurde 7x das Stadium I, 12x das Stadium II, 11x das Stadium III und 2x das Stadium IV beibehalten. Nach Abzug dieser 32 Patienten plus dem einen, bei dem die Erkrankung erst intra operationem diagnostiziert worden war, verblieben noch zwei Fünftel des Patientengutes (=40%), die in ein falsches Stadium eingruppiert worden waren.

STADIENWECHSEL DER PRÄOPERATIV FALSCH EINGRUPPIERTEN PATIENTEN (TAB.33)

6x	STADIUM	II	in	STADIUM	III	} 22 PATIENTEN
1x	"	II	"	"	IV	
2x	"	III	"	"	I	
10x	"	III	"	"	II	
2x	"	III	"	"	IV	
1x	"	IV	"	"	III	

9 der falsch eingestuften Patienten (41%) mußten einem höheren

Stadium zugeordnet werden. Bei einem der Fälle war der Sprung sogar gewaltig: von einem Stadium II in ein Stadium IV. Die übrigen 59% (13 Patienten) konnten in ein niedrigeres, prognostisch günstigeres Stadium überwechseln, wobei auch ein vermutliches Stadium IV in ein Stadium III zurückgestuft werden konnte. Bei 2 weiteren Patienten betrug die Diskrepanz auch zwei Stadienstufen (ein Stadium III in ein Stadium I). Insgesamt fand also aus dem gesamten Krankengut eine Verschiebung in ein höheres in 16,4% und in ein niedrigeres Stadium in 23,6% statt.

Unter den 22 Patienten, die postoperativ in ein anderes Stadium eingestuft werden mußten, gehörten nur 6 Fälle (27,3%) der Gruppe S an, die übrigen 16 (72,7%) entfielen auf die Gruppe F. Damit betraf nur jeder 4. Stadienwechsel die Gruppe S. Die wenigsten Patienten dieser Gruppe waren präoperativ einem niedrigen Stadium zugeordnet worden: es befanden sich nur 1 Patient im Stadium I, 2 im Stadium II und 14 Patienten im Stadium III. Von den 6 Patienten, die einen Wechsel in der Stadienzugehörigkeit erfuhren, waren präoperativ alle in einem Stadium III gewesen, später jedoch 2 davon in einem Stadium IV und 4 in einem Stadium II.

IRRTUMSRATE BEZÜGLICH DER EINZELNEN STADIEN (TAB.34)

	INSGESAMT	ANZAHL DES WECHSELS	IRRTUMS-RATE IN%
PRÄOP. STAD. I	7	-	-
II	19	7	36,8%
III	25	14	56%
IV	3	1	33,3%

Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht hatte im Stadium I kein Wechsel stattgefunden. Im Stadium II betraf die Fehleinschät-

zung immerhin schon ein gutes Drittel und im Stadium III sogar über die Hälfte der in bestimmte Stadien eingruppierten Patienten. Selbst im Stadium IV veränderte noch ein Drittel der Patienten ihre Stadienzugehörigkeit.

3.9. Patienten im Stadium IV

Unter den drei Patienten, die präoperativ in das Stadium IV eingeordnet worden waren, befand sich eine 37jährige Patientin mit erst seit kurzem bestehenden Lymphknotenschwellungen im Cervikalbereich und Mediastinum, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als lymphogranulomatotisch verändert zeigten vom nodulär-sclerosierenden Typ: eine histologische Form, die nicht unbedingt mit einem abdominalen Befall kombiniert zu sein braucht. Die meisten Untersuchungen waren negativ, nur eine Beckenkammbiopsie, wenige Tage vor dem operativen Eingriff vorgenommen, war eindeutig positiv. Um bei der jungen Frau die Verhältnisse im Bauchraum exakt abzuklären und die Therapie wirksam einsetzen zu können, entschloß man sich zum chirurgischen Vorgehen, mit dem Resultat, daß die Milz und einige Lymphknoten bereits befallen waren, die Leber jedoch noch unauffällig war.

Bei einer 68jährigen Patientin, die unter dem Verdacht auf eine Milzblutung operiert worden war bei bekanntem Morbus Hodgkin, bestätigte sich der klinische Eindruck: der gesamte Bauchraum, Leber und Milz waren beteiligt (lymphocytenarmer Typ).

Im letzten Fall handelte es sich um einen 54jährigen Mann, der bei cervikalen und axillären Lymphknotenschwellungen vom nodulär-sclerosierenden Typ bei relativem Wohlbefinden Untersuchungsergebnisse erbrachte, die suspekt auf ein Stadium IVA waren. Unter der Operation kam ein isolierter Milzbefall zutage, der eine Rückstufung in ein Stadium III möglich machte.

3.10. Isolierter Milzbefall

Von den 8 Patienten, die beim Staging einen alleinigen Milzbefall aufwiesen, hatten nur 4 einen isolierten Milzbefall (1x mit cervikalem, 1x mit cervikalem und mediastinalem und 2x mit cervikalem und axillärem Befall kombiniert). Bei den anderen

4 Patienten waren außerdem noch Veränderungen im inguinalen Bereich vorhanden.

Wissenswert war nun, wie es den 4 Patienten in den nachfolgenden Jahren ergangen war und ob es später noch zu Streuungen in den infradiaphragmalen Bereich gekommen war.

Der erste Patient dieser vier isolierten Milzbefälle war ein 54-jähriger Mann, der nach der Laparotomie von einem Stadium IVA in ein Stadium III zurückgestuft werden konnte. Ihm war im Juli 1974 eine 650 gr. schwere Milz entfernt worden. Nach einer totalen Lymphknotenbestrahlung und Verabreichung von 6 Cyclen eines modifizierten De Vita-Schemas befand sich der Patient in Vollremission und ist seitdem beschwerdefrei.

Ein 26-jähriger Patient war im April 1975 als Stadium II operiert worden. Er hatte sich derselben Therapie unterzogen und befindet sich wohlauf.

Im November 1975 war eine 37-jährige Patientin in einem vermutlichen Stadium III splenektomiert worden (dies war die Patientin mit der leichtesten Milz mit einem Gewicht von 71 gr.). Auch sie befand sich nach einer kombinierten Therapie in Vollremission, und es geht ihr weiterhin gut.

Nur bei dem vierten Patienten war der Verlauf nicht so erfreulich. Seine Lymphknotenschwellungen waren sehr schnell aufgetreten (Mischtyp mit Übergang in die lymphocytenarme Form). Der 67-jährige war im März 1976 als vermutliches Stadium II operiert worden und derselben Behandlung unterzogen worden wie die anderen 3 Patienten. Dennoch ist er 7 Monate später zuhause verstorben. Es war erneut zu Lymphomen submandibular gekommen; er hatte Gewichtsverlust, Dyspnoe und Thoraxschmerzen. In keinem der 4 Fälle ist über das erneute Auftreten von Lymphknotenschwellungen infradiaphragmal berichtet worden, auch beim letzten Patienten nicht. Ein Sektionsbericht liegt jedoch nicht vor.

3.11. Spätkomplikationen

An Spätkomplikationen wurde nur ein Fall bekannt; ein 34-jähriger Mann klagte noch Monate später über ein ständig unangenehm-

mes Druckgefühl im Narbenbereich. Bei der Revision dieses Gebietes wurde ein linsengroßer, in der Subcutis gelegener Tumor gefunden, der sich als Neurinom herausstellte.

3.12. Auswirkungen auf das Blutbild

Einer Patientin, die schon seit 10 Jahren therapiert wurde, mußten ständig Erythrocytenkonzentrate transfundiert werden, da ihre Hämoglobinkonzentration immer wieder auf Werte um 6,5g% abfielen. Seit 2 Jahren litt sie an einer Coombspositiven lienalen Hämolyse; auch die Thrombocytenzahl war reduziert. Postoperativ erfolgte eine völlige Normalisierung aller Werte.

Eine andere Patientin wurde 2 Jahre lang unter der Diagnose "Splénomegalie unklarer Genese mit Thrombocytopenie" geführt. Auch bei ihr kam es zu einer vollständigen Normalisierung des Blutbildes.

Bei 10 Patienten, die durch eine jahrelange Behandlung eine starke Leukocyten Depression und Thrombocytopenie aufwiesen, stieg die Zahl der Blutkörperchen nach der Operation in zufriedenstellendem Maße an. In 3 Fällen allerdings kam es erneut zu drastischen Abfällen unter der Therapie, einmal sogar zu einer Anämie mit Hb-Werten von 8,5g%.

Desweiteren stieg bei 2 Patienten der Gruppe S nur die Thrombocytenzahl an und bei einem anderen nur die Leukocytenzahl, welche auch trotz nachfolgender Therapie nicht wieder absanken. Unter den Patienten der Gruppe F gab es 2 mit einer ausgeprägten Thrombo- und Leukocytopenie, von denen der eine allein einen Thrombocytenanstieg erfuhr und damit die Therapie besser tolerierte; bei dem anderen war zwar ein Thrombo- und Leukocytenanstieg zu verzeichnen, es trat aber trotzdem unter der Therapie erneut eine Leukocytopenie auf.

7 Patienten der Gruppe F mit prä- und postoperativ normalen Blutwerten mußten Therapiepausen einlegen, da 4x zeitweilig eine Leukocytopenie, 1x eine Thrombocytopenie und 2x eine Leuko- und Thrombocytopenie auftraten.

Somit kann man zusammenfassend sagen, daß die Milzentfernung bei den Patienten der Gruppe S einen wesentlich besseren Effekt auf das Blutbild ausgeübt hat, da sie, unabhängig von den

verschiedenen Zellen der hämatopoetischen Reihe, in 14 Fällen zu zufriedenstellenden Anstiegen geführt hat, von denen nur in 3 Fällen unter der Therapie erneute Reduzierungen aufgetreten sind, als auf die Patienten der Gruppe F. Von diesen hatten 3 zwar eine Blutbildaufbesserung zu verzeichnen mit nur einem Rückfall; 7 Patienten jedoch, deren Werte vor und nach der Operation im Normbereich lagen, mußten später mehr oder weniger lange therapeutische Pausen einlegen.

4. DER WEITERE KRANKHEITSVERLAUF

Insgesamt 5 Patienten entzogen sich der weiteren Verlaufsbeobachtung: 2 Patienten waren unbekannt verzogen, 2 weitere ins Ausland gegangen und eine Patientin postoperativ verstorben. Von den 50 verbliebenen Patienten konnte die Überlebenszeit bisher bis zu 7 Jahren verfolgt werden, wobei die Überlebenszeit mit der Beobachtungszeit gleichgesetzt werden muß.

4.1. Erneuter Stadienwechsel

Im Verlauf dieser 7 Jahre sind 15 Verschiebungen in den durch Operation festgelegten Stadien eingetreten. Die Rezidive, bzw. das Fortschreiten der Erkrankung zeigte sich dann meist, außer in den zum Teil äußerlichen Erscheinungen wie erneuten Lymphknotenschwellungen, im Anstieg der BSG, des Fibrinogens, der α_2 -Globulinfraktion, des Kupferspiegels und im Absinken des Eisenspiegels.

ERNEUTER STADIENWECHSEL

(TAB.35)

2x	das Stadium	IA	in das Stadium	IIIA
3x	" "	IIA	" " "	IVB
3x	" "	IIB	" " "	IVB
1x	" "	IIIS _A	" " "	IVB
6x	" "	IIIB	" " "	IVB

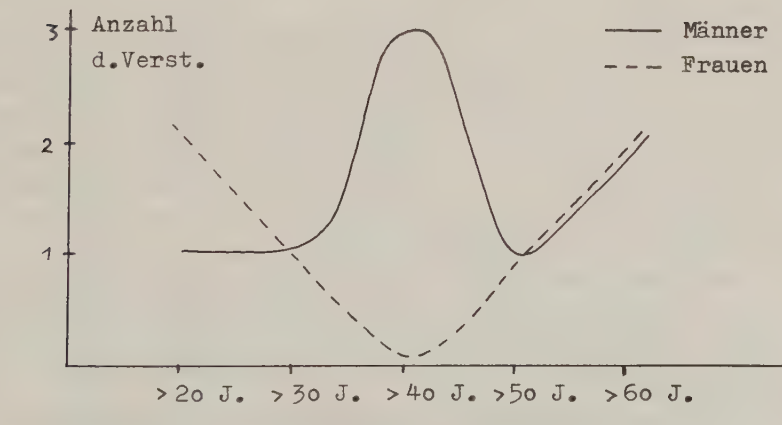
Diesen 15 späteren Stadienveränderungen gehörten 10 Patienten der Gruppe S an. Damit lag die Wechselquote der Patienten der Gruppe S zu denen der Gruppe F in einem Verhältnis von 2:1.

8x waren Lungeninfiltrate aufgetreten, von denen 4 mit einem gleichzeitigen Knochenbefall kombiniert waren, 2 mit einem Leberbefall und Disseminierung im gesamten Bauchraum. 4x trat ein Leberbefall auf, 3x allein und 1x mit einem Knochen- und Uterebefall zusammen. Weiterhin zu sehen waren 1x eine diffuse Streuung im Abdomen und 2x inguinale Rezidive bei cervikalem Grundleiden (1x mit Entwicklung eines massiven Tumors im Bereich der linken Beckenschaufel).

4.2. Verstorbene Patienten

11 der insgesamt 14 Patienten, die mittlerweile schon verstorben sind, gehörten dieser Gruppe an. Von den 36 noch lebenden Patienten geht es 6 leidlich bis schlecht, 30 befinden sich wohl auf.

ALTER DER VERSTORBENEN z.ZT. DER OPERATION (Abb.28)



Unter den 14 Toten waren 8 Männer und 6 Frauen, die bei der

Operation im Alter zwischen 22 und 67 Jahren gewesen sind (Abbildung 28).

Seit der Diagnostizierung und dem Therapiebeginn bis zu ihrem Tode waren 7 Monate bis maximal 11 Jahre vergangen, im Durchschnitt 5,6 Jahre.

3 Patienten gehörten der Gruppe F an, die restlichen 11 der Gruppe S. Die postoperative Lebensdauer der Patienten der Gruppe S lag zwischen 6 Monaten und 5 Jahren; die der Gruppe F zwischen 7 Monaten und 1,4 Jahre.

Unter den Toten befanden sich auch 2 der 4 Patienten mit der Abdominalform des Morbus Hodgkins. Alle lymphocytenarmen Typen, 3 der mischzelligen, sowie 1 nodulär-sclerosierender, die bereits Übergänge in die lymphocytenarme Form aufzeigten, waren in der Gruppe der Verstorbenen.

Ursächlich für den Tod war bei 2 Patienten eine respiratorische Insuffizienz bei diffuser Lungeninfiltration gewesen. Der eine der beiden hatte bei der Sektion erbs- bis tischtennisgroße Herde, die ein Drittel bis die Hälfte der Lungen einnahmen. 2 weitere starben auch direkt an ihrem Leiden: der eine an einem ausgedehnten Lungen- und Knochenbefall mit Kachexie, der andere an einem progredienten Leberbefall, ebenfalls mit Kachexie.

Bei einem anderen war intra operationem das gesamte Dünndarmmesenterium in ein völlig verbackenes Konglomerat verwandelt gewesen. Seit geraumer Zeit hatte er einen kindskopfgroßen, ständig wachsenden Tumor im linken Epigastrium. Er verstarb an einem sich daraus entwickelnden Nierenversagen, gepaart mit einer eitrigen Peritonitis bei akuter nekrotisierender Pankreatitis und penetrierendem Ulkus.

Auch bei einem weiteren Patienten breitete sich ein Tumor dermaßen im Bauchraum aus und sprach auf keinerlei Therapie an, so daß der Mann ebenfalls aufgrund eines akuten Nierenversagens verstarb.

Ein Patient mußte sich einer Sigmaresektion unterziehen infolge eines Ileus, der sich auf dem Boden einer Strahlenfibrose entwickelt hatte. Er überstand den Eingriff nur wenige Tage.

GESAMTE ÜBERLEBENSZEIT AB DIAGNOSESTELLUNG,
STADIUM, STADIENWECHSEL U. HIST. TYP DER UNTERDESSEN VERSTORB. PATIENTEN (TAB. 36)

PRÄOP. BEH. ZEIT	POSTOP. BEH. ZEIT	GES. BEH. ZEIT	OP. ALTER	STAD.	WECHSEL	HIST. TYP
	1 Jahr	1 Jahr	40	IA	IIIA	NS
	7 Mon.	7 Mon.	67	III _g A	--	MC---LA
	1 Jahr 4 Mon.	1 Jahr 4 Mon.	41	IIIB	IVB	LR
3 Jahre 6 Mon.	2 Jahre 6 Mon.	6 Jahre	55	IIA	IVB	MC
5 Jahre	3 Jahre 9 Mon.	8 Jahre 9 Mon.	63	III _g B	IVB	MC
3 Mon.	2 Jahre 7 Mon.	2 Jahre 10 Mon.	66	III _g B	IVB	MC---LA
5 Jahre 6 Mon.	6 Mon.	6 Jahre	22	III _g B	--	LA
9 Jahre 6 Mon.	10 Mon.	10 Jahre 4 Mon.	59	IVB	--	LR
5 Jahre	8 Mon.	5 Jahre 8 Mon.	62	IIIB	IVB	NS---LA
5 Jahre 6 Mon.	2 Jahre 3 Mon.	7 Jahre 9 Mon.	44	III _g B	IVB	LA
10 Mon.	3 Jahre 3 Mon.	4 Jahre 1 Mon.	23	IIA	IVB	NS
1 Jahr 6 Mon.	4 Jahre 3 Mon.	5 Jahre 9 Mon.	36	IIA	IVB	NS
6 Jahre	1 Jahr 6 Mon.	7 Jahre 6 Mon.	23	IIIB	IVB	MC---LA
6 Jahre	5 Jahre	11 Jahre	34	IIIB	IVB	LA

Die restlichen 7 Patienten verstarben letztendlich an einer Entzündung. In 6 Fällen war eine Pneumonie ursächlich gewesen. 4x konnten im Rachenabstrich massenhaft Pneumococcen nachgewiesen werden. 1x war die Pneumonie von einem recht selten vorkommenden Erreger, dem *Mycoplasma pneumocystitis carinii*, hervorgerufen worden. Der 7. Patient aus dieser Gruppe verstarb im protrahierten Schock bei einer Septicopyämie mit Stäbchenembolien im Myocard und in den Nieren laut Sektionsprotokoll.

4.3. Infektiöse Komplikationen

Bei den noch lebenden Patienten traten sehr häufig Erkältungskrankheiten auf und vereinzelt Entzündungen im Urogenitaltrakt. Eine offene Lungentuberkulose, eine Pneumococcen-Pneumonie wurden registriert. Wie weit die Splenektomie einen Einfluß darauf hatte, bleibt offen.

Das Ausmaß immunologischer Veränderungen nach einer Splenektomie hängt sicherlich auch davon ab, wie stark die Milzfunktion bereits vor dem Eingriff durch die Infiltrate beeinflußt war. Außerdem stehen die Patienten unter einer cytostatischen Therapie, die die Erkrankungsrate prägnant ansteigen läßt.

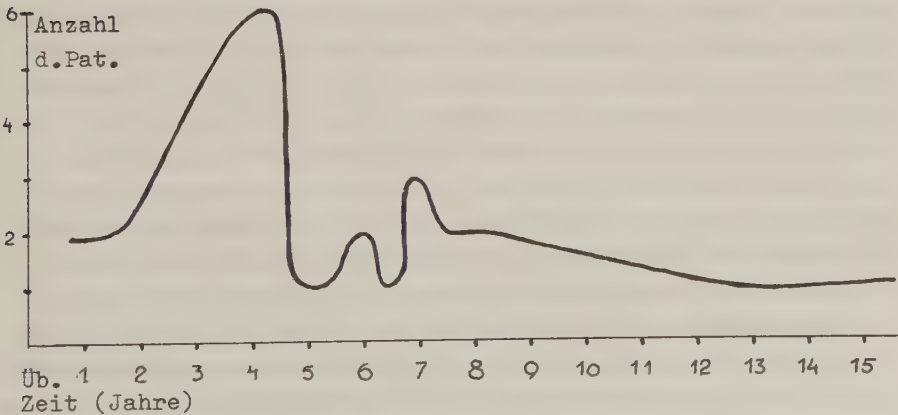
4.4. Bisherige Beobachtungszeit

Die Überlebenden setzten sich aus 10 Patienten der Gruppe S und aus 26 der Gruppe F zusammen, deren Lebensdauer nach Diagnostizierung zwischen 7 Monaten und 15,6 Jahren lag, mit einem Durchschnittswert von 5,6 Jahren.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bis zum Dezember 1979 betrug in den einzelnen Stadien: Stadium I - 4 Jahre und 4 Monate/ Stadium II - 4 Jahre und 3 Monate/ Stadium III - 7 Jahre und 5 Monate/ Stadium IV - 4 Jahre und 4 Monate (in beiden Fällen hatte sich das Stadium IV aus einem Stadium II und III entwickelt, es ist also nicht über die ganze Zeitdauer ein echtes Stadium IV gewesen).

ANZAHL D. NOCH LEBENDEN PAT. U. IHRE BISHERIGE (TAB. 37)
 ÜBERL. ZEIT (VOM ZEITPUNKT D. DIAGNOSTIZIERUNG BIS DEZ. 79)

BISHERIGE ÜBERLEBENSZEIT		ANZAHL DER PAT.
unter	1 Jahr	2x
über	1 Jahr	2x
"	2 Jahre 6 Mon.	4x
"	3 Jahre	5x
"	4 Jahre	6x
"	4 Jahre 6 Mon.	1x
"	5 Jahre	1x
"	5 Jahre 6 Mon.	2x
"	6 Jahre	1x
"	6 Jahre 6 Mon.	5x
"	7 Jahre	2x
"	7 Jahre 6 Mon.	2x
"	12 Jahre 6 Mon.	1x
"	13 Jahre	1x
"	15 Jahre 6 Mon.	1x



III. D I S K U S S I O N

Vianna et al. (1971) stellten die Hypothese auf, daß das Risiko einer Neuerkrankung unter 40 Jahren bei Patienten nach einer Tonsillektomie auf das Dreifache anwachse. Das untersuchte Krankengut konnte das nicht bestätigen. Von 49 Patienten, die ihre Primärlokalisation im cervico-thorakalen, bzw. mediastinalen Bereich hatten, waren 17 tonsillektomiert worden, 32 nicht. 11 von den 17 bereits tonsillektomierten erkrankten vor dem 40. Lebensjahr, 6 in späteren Jahren. Bei den 32 Patienten, die diese protektive Barriere noch behalten hatten, wiesen 21 vor dem 40. Lebensjahr Krankheitserscheinungen auf und 11 später: ein ähnliches Verhältnis. Obwohl die Tonsillen nur sehr selten befallen werden sollen, konnte unter diesen 55 Patienten eine derartige Primärlokalisation registriert werden.

Im Gegensatz zu den meisten Publikationen (Lennert und Mohri, 1974), in denen die nodulär-sclerosierende Form vorrangig ist, dicht gefolgt von der mischzelligen, lag der mischzellige Typ mit 26 Fällen (47,3%), was fast der Hälfte des Patientenkollektivs entsprach, weit an der Spitze.

Die Splenektomie wird als ein mittelschwerer chirurgischer Eingriff bezeichnet. Die Operationsletalität variiert in der Literatur zwischen 0% (Fischer und Preiss, 1978), 1% (Desser und Ultmann, 1972; Klaue et al., 1974), 4% (Begemann, 1975; Morris et al., 1975) und 8% (Strawitz et al., 1961). Aus dem vorliegenden Krankengut verstarb ein Patient; dies entsprach einer Letalität von 1,8%. In einer entsprechenden Studie von Fülle und Pribilla, in der 1974 ebenfalls in Berlin am Städt. Krankenhaus in Moabit 30 Patienten mit einer histologisch verifizierten Lymphogranulomatose über ungefähr 3 Jahre beobachtet wurden, betrug die Operationsletalität 0%, ebenso wie die intraoperative Komplikationsrate. An postoperativen Komplikationen traten dort 4 Bauchdeckenabszesse, 2 Pneumonien und 2 linksseitige Pleuritiden auf (26,6%). Als Spätfolge entwickelte sich ein mechanischer Ileus sowie eine Nar-

benhernie.

Im Vergleich dazu trat in dieser Studie eine massive intraoperative Blutung auf (1,8%); die postoperative Komplikationsrate betrug 10,9% (1 Harnwegsinfekt, 1 akute Harnverhaltung mit Cystitis, 1 Epididymitis, 2 rechtsbasale Pneumonien und 1 Wunddehiscenz).

Enright et al., 1970, berichteten über 3 Fälle (0,44%) bei 68 Patienten mit ernststen intraoperativen Komplikationen; es kam zu einem massiven Blutverlust und zu cardiovasculären Zwischenfällen. Nach Cooper et al., 1974, muß in 10-20% der Fälle mit postoperativen Komplikationen gerechnet werden. Bei Staib et al., 1974, lag der Prozentsatz bei 17, wobei nur 4% eine ernstliche Komplikation hatten (1 Ileus und 3 Pneumonien).

Bei Dorfmann et al. hatten 42% aller Patienten eine lymphogranulomatotisch veränderte Milz, bei Fülle und Pribilla 70%, bei Staib et al. 32,5% und im vorliegenden Krankengut 36,4%.

Nach Neidhardt et al., 1975; Huhn, 1977 ist die Milzgröße kein zuverlässiger diagnostischer Parameter. In der Stanford Studie war jede dritte normal große Milz ebenfalls befallen. Bei Fülle und Pribilla waren 50% aller nicht tastbaren bis zu 210 gr. schweren Milzen befallen. Jede Milz, die schwerer als 210 gr. war, war immer histologisch positiv. Lag das Milzgewicht bei Staib et al. unter 160 gr., so waren 19% der Milzen befallen, lag es darüber, so konnte man in 47,5% mit einem positiven Resultat rechnen.

Im vorliegenden Krankengut lag das Gewicht der erkrankten Organe zwischen 71 und 852 gr. (Fülle und Pribilla: 70-1300 gr.), das der gesunden zwischen 91 und 480 gr. Schätzt man das Normalgewicht auf 160-170 gr., dann waren 6 der normal großen befallen, 15 nicht. Somit war fast jede dritte normal große Milz histologisch positiv - dasselbe Ergebnis wie in der Stanford Studie. Von den vergrößerten Milzen bis zu einem Gewicht von 300 gr. war jede vierte Milz befallen; ab 480 gr. gab es nur noch pathologische Milzen (Glatstein

und Fischer ab 400 gr., bei Ultmann ab 350 gr. und bei Fülle ab 210 gr.). Dieser hohe Prozentsatz an pathologisch veränderten Organen bei normaler Größe betont noch einmal die Wichtigkeit der chirurgischen Einstufung, da die klinische Einschätzung der Milz nur recht vage Schlüsse zuläßt, zumal die Größenbestimmung durch Palpation sehr unzulänglich ist; das Organ muß erst mindestens um ein Drittel vergrößert sein, ehe überhaupt eine Palpation sicher möglich ist.

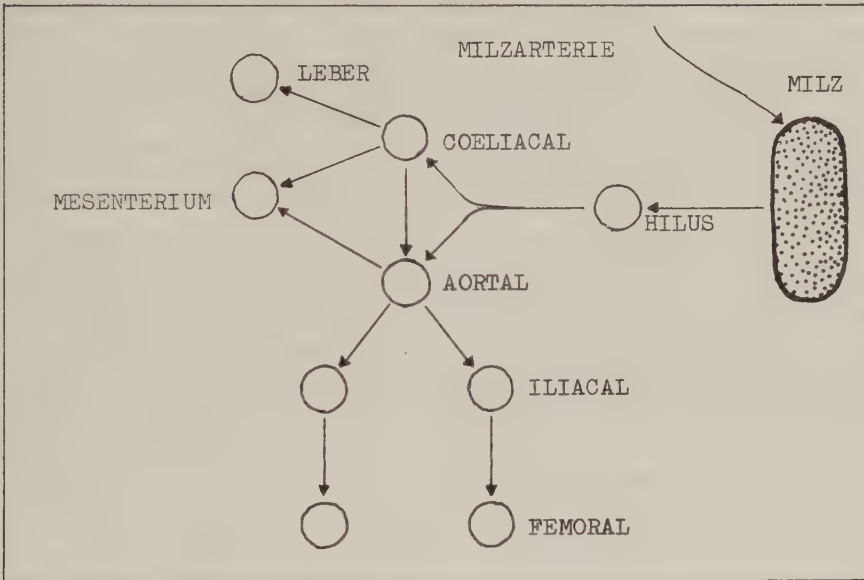
4x war ein Leberbefall zu verzeichnen, jedoch immer kombiniert mit dem Vorliegen von Allgemeinsymptomen. Fülle und Pribilla kamen zu demselben Ergebnis. In einem Fall war bei ihnen sogar die Leber allein befallen - ein sehr seltener Befund (Berard et al., 1971); es handelte sich jedoch um eine Ausbreitung per continuitatem von der Pleura aus über das Ligamentum falciforme. Lymphknotenpräparate wurden nur selten entnommen. Bei einem positiven Lymphangiogramm wurde das Ergebnis in 50% bestätigt, fraglich positive waren meist negativ und von den 4 negativen dennoch 2 positiv. In der vorliegenden Studie waren ebenfalls die fraglich positiven fast immer negativ, ebenso die negativen; die positiven konnten in gut zwei Drittel der Fälle histologisch bestätigt werden.

Nach Fischer et al. (1974) bedeutet die Splenektomie die "Entfernung eines potentiellen Streuherdes". Die hämatogene Aussaat soll, wie von Desser et al. beschrieben, allein über die Milz vonstatten gehen. Warum die Milz Ausgangspunkt sein soll, weiß niemand. Vielleicht wird durch den Reichtum und die Aktivität ihres RHS, das auch Partikel aus dem Blutstrom herausfiltern kann, in unserem Fall Krankheitspartikel, Absiedelungen oder ein hypothetisches Tumorstoff zurückgehalten, die sich dann in der Milz ansiedeln, wachsen und disseminieren.

4x kam ein isolierter Milzbefall vor, von denen 3 Patienten bislang kein Rezidiv bekommen haben bei relativem Wohlbefinden. 1 Patient jedoch ist unterdessen verstorben. Ob nun die Therapie dafür verantwortlich zu machen ist oder der chirurgische Eingriff, bleibt dahingestellt. Die Beob-

HÄMATOGENE AUSSAAT (n.Desser et al.)

(ABB.29)



achtungszeit ist noch zu kurz, um etwas Definitives über die therapeutische Signifikanz auszusagen.

Teillet und Thiebault, 1978, untersuchten in einer Studie die Anzahl des Milzbefalls vorher unbehandelter Patienten und solcher, die bereits 3 Polychemocyclen erhalten hatten. Von den bereits therapierten Patienten konnten sie nur bei 7% einen Milzbefall nachweisen; bei den noch unbehandelten Patienten lag der Prozentsatz bei 48. Danach sollte für klinisch manifeste Foci die cytostatische Therapie nicht ausreichen, jedoch für klinisch occulte Herde.

Sowohl in dieser Studie als auch in der von Fülle konnte das Resultat nicht bestätigt werden, da bei beiden Patientengruppen der Prozentsatz des abdominalen Befalls sehr ähnlich gelagert war und deswegen diese beiden Untergruppen in der weiteren Betrachtung zusammengefaßt werden konnten.

Klaue et al., 1974, kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, daß 34% aller Erkrankten ohne explorative Laparotomie in ein falsches Stadium eingruppiert würden und daß postoperativ zwei Drittel davon in ein höheres Stadium eingegliedert werden müßten. Fülle und Pribilla hatten eine Stadienkorrektur von 35%. Im vorliegenden Fall lag der Prozentsatz sogar noch etwas höher, nämlich bei 40%. Jedoch konnten nur zwei Fünftel dieser falsch eingestuftten Gruppe einem höheren Stadium zugeordnet werden.

Nach Huhn, 1977, ist das exakte Staging nicht nur für die Stadien I und IIA bedeutsam, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines abdominalen Befalls über 20% liegen soll, sondern auch in höheren Stadien, da dann durch eine genaue Information über die Ausbreitung die Möglichkeit einer wirksameren Therapie gegeben ist.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit zwischen Dezember 1972 und Mai 1979 wurde zur exakten Stadieneinteilung bei 55 Patienten mit Morbus Hodgkin (30 Männer und 25 Frauen) eine Splenektomie durchgeführt mit einer anschließenden Lymphknotenexstirpation. Die Verlaufsbeobachtung umfaßte 7 Jahre. Fast die Hälfte aller Patienten war histologisch dem mischzelligen Typ zuzuordnen. Gut zwei Drittel wiesen eine B-Symptomatik auf. 43,6% waren schon präoperativ, im längsten Fall bis zu 10 Jahren, therapiert worden. Bei 5 Patienten wurde die Operation noch mit einer anderen kombiniert. Intraoperativ trat als Komplikation eine massive Blutung auf. Im postoperativen Verlauf verstarb eine 68jährige Patientin nach Exacerbation des Grundleidens mit disseminierter intrapulmonaler Infiltration. Die Operationsletalität lag bei 1,8%. Es traten in 10,9% postoperative Komplikationen auf (1x Wunddehissenz, 2x Harnwegsinfektionen mit einer akuten Harnverhaltung, 2x Pneumonien und 1x Epididymitis). 20 Milzen waren lymphogranulomatotisch verändert. Die histologisch positiven Milzen hatten ein Gewicht von 71 bis 852 gr., die gesunden wogen 91 bis 480 gr. Jede dritte normal große Milz war befallen, jede vierte bei einem Gewicht, das zwischen 170 und 300 gr. lag. Ab 480 gr. war jede Milz pathologisch verändert. Bei Befall des Milzhilus war auch die Milz erkrankt. Die 4 Leberbefälle waren immer mit einem Milzbefall kombiniert; es fanden sich nur einmal infiltrierte Lymphknoten im Leberhilus und im Ligamentum hepato-duodenale. Gut die Hälfte der Patienten der Gruppe S zeigten lymphogranulomatöse Veränderungen im Abdomen. Dieser Anteil war jedoch vor dem Staging in ein Stadium III eingeordnet gewesen. Im ganzen trat ein Stadienwechsel in 40% der Fälle auf, wovon zwei Fünftel einem höheren und drei Fünftel einem niedrigeren Stadium zugeordnet werden mußte. Die Splenektomie führte bei vielen Patienten zur Verbesserung des Blutbildes, die nur teilweise unter der Therapie wieder rückläufig wurde: im ganzen hatte dieser Eingriff bei den Patienten der Gruppe S einen günstigeren Effekt. In den fol-

genden Jahren traten in 15 Fällen weitere Stadienverschiebungen ein. Zwei Drittel davon gehörten der Gruppe S an. Lungen-, Leber- und Knocheninfiltrate waren am häufigsten. Insgesamt verstarben in den 7 Jahren 14 Patienten (11 davon hatten einen erneuten Stadienwechsel durchgemacht). Nur 10% der Gruppe F waren verstorben; die Gruppe S stellte gut 50%. Sowohl unter den Verstorbenen als auch unter den noch Lebenden waren Behandlungszeiten von 10 Jahren vorausgegangen. Die durchschnittliche Überlebenszeit für alle Stadien betrug 5,6 Jahre (=Beobachtungszeit bis Dezember 1979).

Anmerkung: Da die Zusammensetzung des Krankengutes in der Studie von Fülle und Pribilla (1974) der in dieser Arbeit untersuchten sehr ähnlich war, wurde zum besseren Vergleich beider Arbeiten die Einteilung des Patientenkollektivs in die Gruppen F und S übernommen.

V. L I T E R A T U R

- Aisenberg, Immunologic Status of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.19, 1966, S.385-394
- Aisenberg und Quazi, Improved Survival in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.37, 1976, S.2423-2429
- Behelak et al., Immunocompetent Cells in Malignant Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.2274-2277
- Björkholm et al., Prognostic Factors in Hodgkin's Disease I., Scand. J. haematol., 19/1977, S.487-495
- Björkholm et al., Prognostic Factors in Hodgkin's Disease II., Scand. J. haematol., 20/1978, S.306-318
- Björkholm et al., Immunological Family Studies in Hodgkin's Disease, Scand. J. haematol., 20/1978, S.297-305
- Bloomfield et al., CVPP for Advanced Hodgkin Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.42-48
- Brooks, Surgery of the Spleen, Surgical clinics of North America, Vol.55 Nr.2, 1975
- Brunner, Heutiger Stand der Chemotherapie, Therapiewoche 13, 1976, S.2031
- Buchborn, Gross und Jahrmärker, Therapie Innerer Erkrankungen, Springer Verlag 1977, 3.Auflage
- Byhardt et al., Pericardial Effusion in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.35, 1975, S.795-802
- Case, Hansen, Young et al., Immune Parameters in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.1807-1815
- Cavallin-Ståhl et al., Hodgkin's Disease and acute Leukaemia, Scand. J. haematol.19/1977, S.273-280
- Chapman et al., Infertilität nach MOPP-Therapie bei Morbus Hodgkin, Deutsches Ärzteblatt, Heft 51/52, 1979
- Collaborative Study, Survival and Complications of Radiotherapy following involved and extended field therapy of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.288-305
- Coltman, Hodgkin's Disease: Chemotherapy, Current Therapy 1979, S.281-286
- Dörken, Hunstein, Klassifizierung der malignen Non-Hodgkin-

- Lymphome, Med.Klin. 74 (1979) Nr.10, S.337-347
- Donaldson et al., Bacteremia after Splenectomy, The New England Journal of Medicine, July 13, 1972/2
- Dumont et al., Lymphnode Siderosis in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.1247-1252
- Easson, Possibilities for Cure of Hodgkin's Disease, Cancer Vol. 19, 1966, S.345-350
- Ein et al., The Morbidity and Mortality of Splenectomy in Childhood, Ann. Surg., March 1978
- Enright et al., The surgical Diagnosis of Abdominal Hodgkin's Disease, Surgery, Gynecology and Obstetrics, May 1970, S.853-858
- Eraklis et al., Infection after Splenectomy, The New England Journal of Medicine, April 6, 1967/14, S.1225-1229
- Feiner et al., Morbus Hodgkin, Medical Tribune Nr.22a, Juni 1979
- Filly, Ultrasound in Lymphomas, Cancer Vol.38, 1976, S.2143-2148
- Fleischhacker, Erkrankung des lymphatischen Systems, Leitthema DIA 6/75, S.203-208
- Floch, Donaldson and Kaplan, Pregnancy in Woman with Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.2263-2268
- Fopp, Junge, Schmid, Senn, Non-Hodgkin-Lymphome, Medical Tribune Nr.45, Juli 1979
- Frei and Gamble, Chemotherapy of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.19, 1966, S.378-385
- Fülle und Pribilla, Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose, Schweiz. medizin. Wochschr. 104 (1974), S.413-420
- Glatstein et al., Laparotomy and Splenectomy in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.24, 1969, S.709-718
- Glatstein, Trueblood, Kaplan, Enright, Abdominal Involvement in Hodgkin's Disease, Radiology 97, Nov.70, S.425-432
- Goldstone, Cawley and Hayhoe, Leukaemias, Lymphomas and allied Disease, Case Reports, W.B.Saunders Company Ltd.1976

- Grace et al., Surgery for Hodgkin's Disease, Cancer Vol.19, 1966, S.351-355
- Gross und friedmann, Klinik und Differentialdiagnose der Lymphogranulomatose, Internist 15, S.71-78
- Hadorn und Stucki, Lehrbuch der Therapie, Verlag Hans Huber, 1977
- Haller et al., Effect of Splenectomy on Immunity, Annuals of Surgery, Vol.163, Jahrgang 1966, S.902-908
- Hanson, Histology and Survival in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.17, 1964, S.1595-1603
- Hope, Glatstein, Rosenberg, Kaplan, Alternating Therapy in Advanced Hodgkin's Disease, Cancer Vol.43, 1979, S.472-481
- Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler, Innere Medizin in Praxis und Klinik, Band III, 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
- Høst et al., Laparotomy and Splenectomy in the Management of Hodgkin's Disease, Scand. J. haematol. 10/1973, S.327-336
- Huhn, Exaktes Staging entscheidend für die Therapie des Morbus Hodgkin, Selekt 48, Nov.78, S.4599-4604
- Huhn, Morbus Hodgkin - Diagnose und Therapie, Moderne Medizin 7/1979
- Irving, The Role of Surgery in the Management of Hodgkin's Disease, British Journal of Surgery, Vol.62 Nr.11, Nov.75, S.853-862
- Johnson and Brace, Radiation Response of Recurrent Hodgkin's Disease, Cancer 1966, S.368-370
- Johnson, Hodgkin's Disease: Radiation therapy, Current therapy 1979, S.287-291
- Johnson and Johnson, Tonsillectomy history in Hodgkin's Disease, The New England Journal of Medicine 1972, Nr. 287
- Kadin et al., Clinicopathologic Studies of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.27, 1971, S.1277-1294
- Kaplan, Intensive Radiotherapy for Hodgkin's Disease, Cancer Vol.19, 1966, S.356-367

- Kaplan und Rosenberg, Management of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.36, 1975, S.796-803
- Kaplan und Salzman, Radiotherapy in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.27, 1971, S.471-478
- Karnofsky, Chemotherapy of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.19, 1966, S.371-377
- Keller et al., Histopathology of Hodgkin's Disease, Cancer 1968, S.487-499
- Kolygin, Fedoreev, Exploratory Laparotomy and Splenectomy in Diagnosis of Hodgkin's Disease in Children, Journal of Surgical Oncology 8, 1976, S.345-349
- Kongreßbericht, Therapie der Lymphogranulomatose, Medical Tribune Nr.13, 16/1972
- Kongreßbericht, Morbus Hodgkin beim Kind, Medical Tribune, Nov.78, Nr.60
- Kongreßvorträge der Deutschen und Österreichischen Röntgengesellschaft über Morbus Hodgkin, Jahrgang XV, 48, Nov.73
- Landberg et al., Staging Laparotomy with Splenectomy in Hodgkin's Disease, Acta Chir. Scand. 140, 1974, S.205-213
- Lee et al., Staging Laparotomy and Splenectomy for Hodgkin's Disease, The American Surgeon, April 1978
- Lee, Spratt, Malignant Lymphomas - nodal and extranodal diseases, Grune and Stratton (London), 1974
- Lehnert und Mohri, Histologische Klassifizierung und Vorkommen des Morbus Hodgkin, Internist, 1974, S.57-65
- Levine et al., Elevated Antibody Titers to Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.27, 1971, S.416-421
- Levinsky et al., Bilateral Thoracotomy, Chest Vol.59, 1971, S.446-448
- Lokisch et al., B-DOPA in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.667-671
- Lowenbraun and De Vita, Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease, Blood, Vol.36, Nr.6, 1970, S.704-717
- Lukes and Butler, Pathologic Picture of Hodgkin's Disease,

- Cancer Vol.19, 1966, S.317-344
- Lynch et al., Familial Hodgkin's Disease and associated Cancer, Cancer Vol.38, 1976, S.2033-2041
- Moeschlin, Therapiefibel der Inneren Medizin, 5.Auflage, Thieme Verlag, 1976
- Morrison, Doctors afield - Thomas Hodgkin, The New England Journal of Medicine, Dec.1954, Nr.251
- Musshoff und Slania, Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose, Internist, 1974, S.85-92
- Nagasue et al., Platelet Aggregability after Splenectomy in Patients with Normosplenism and Hypersplenism, The American Journal of Surgery, Vol.136, Aug.1978
- Numann et al., Laparotomy in Hodgkin's Disease, The American Surgeon, Nov.78
- Olweny et al., Hodgkin's Disease in Uganda, Cancer Vol.27, 1971, S.1295-1301
- Parmley et al., Hodgkin's Disease and myelomonocytic Leukaemia Cancer Vol.38, 1976, S.1188-1198
- Piro, Hodgkin's Disease: Radiation Therapy, Current Therapy 1976, S.297-300
- Poulsen et al., Staging Laparotomy with Splenectomy in Hodgkin's Disease, Acta Chir. Scand. 143, 1977, S.347-352
- Prosnitz et al., Role of Laparotomy and Splenectomy in the Management of Hodgkin's Disease, Cancer Vol.29, 1972, S.44-50
- Rappoport et al., Hodgkin's Disease Survival, Cancer Vol.24, 1969, S.377-380
- Roemeling et al., Wie gefährlich ist die Splenektomie beim Morbus Hodgkin, Fortschr. Med. 96 (1978) Nr.36
- Rosenberg, Splenectomy in the Management of Hodgkin's Disease, British Journal of Haematology 1972, 23, S.271
- Routledge et al., Hodgkin's Disease and Nephrotic Syndrome, Cancer Vol.38, 1976, S.1735-1740
- Sandusky et al., Staging Laparotomy in Hodgkin's Disease, Ann. Surg. May 1978

- Santoro and Bonadonna, ABVD in MOPP-Resistant Hodgkin's Disease, Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2/1979, S.101-105
- Scheurlen, Immunphänomene bei Lymphogranulomatose, Internist 15, 1974, S.66-70
- Schmidt, Chemotherapie der Lymphogranulomatose, Internist 15, 1974, S.93-102
- Staib und Kaiser, Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose, Internist 15, 1974, S.79-84
- Teillet, Thiebault, Starres Hodgkin-Therapieschema korrigieren, Praxiskurier 31, Aug.78
- Theiss und Sauer, Rastetter, Lymphogranulomatose bei Geschwistern, Münch. Wochr. 121, 1979, Nr.9
- Thomas et al., Hodgkin's Disease in Pregnancy, Cancer Vol.38, 1976, S.1443-1451
- Thompson, Disorders of Blood - Hodgkin's Disease, Churchill Livingstone, 1977
- Thorling, Serum Copper in Hodgkin's Disease, Cancer Vol.38, 1976, S.225-231
- Trueblood et al., Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphomas, Current Problems in Surgery, Aug.72
- Trueblood et al., Preservation of Ovarian Function in Pelvic Radiation for Hodgkin's Disease, Archives of Surgery, Jan. - June 1970
- Trueblood et al., Splenectomy for Hypersplenism, The American Surgeon, Aug. 1978
- Vianna et al., Tonsillectomy and Hodgkin's Disease: The lymphoid barrier, The Lancet, Febr. 1971, S.431-432
- zum Winkel, Lymphologie mit Radionukliden, Verlag Hoffmann, 72
- zum Winkel et al., Möglichkeiten und Grenzen der Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen, Dtsch.Ärzteblatt, Heft 10, März 1979
- Young and De Vita, Hodgkin's Disease: Chemotherapy, Current Therapy 1976, S.290-297

LEBENS LAUF

- Am 1. 8. 1950 wurde ich als Tochter des Frauenarztes Dr. Hans Morgenstern und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Siebert, in Berlin geboren.
- 1957 - 1963 Besuch der Steuben-Grundschule in Berlin
- 1963 - 1970 Schülerin des Erich-Hoepner-Gymnasiums, altsprachlich-humanistischer Zweig
16. 1. 1970 Abitur
- 1970 - 1977 Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin
30. 8. 1977 Staatsexamen
- Jan. - April 1978 Medizinalassistentin auf der Inneren Abt. im Städtischen Krankenhaus in Bamberg
- Mai - Aug. 1978 Medizinalassistentin in der chirurgischen Poliklinik und
- Okt. 1978 - Jan. 79 auf der Inneren Abt. im Luitpoldkrankenhaus, Universität Würzburg
27. 3. 1979 Approbation
- Seit 1. Mai 1980 wohne ich in Bamberg und arbeite in der Fränkischen Schweiz in Ebermannstadt an einem Fachkrankenhaus für Innere Erkrankungen

